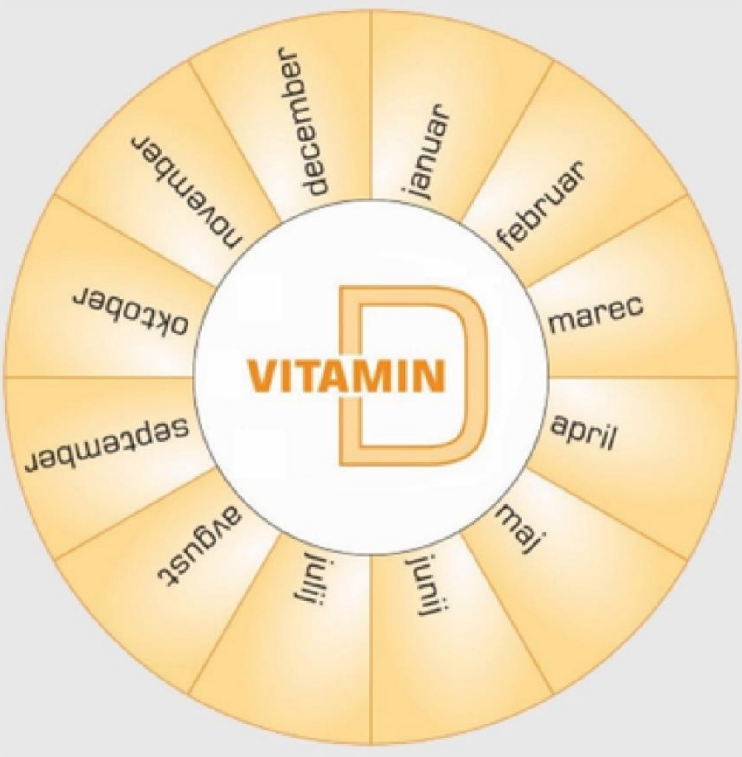
REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

NIJZ Nacionalni inštitut za **javno zdravje**

SMERNICE ZA ZADOSTNO PRESKRBLJENOST Z VITAMINOM D



Ljubljana, 2025

SMERNICE ZA ZADOSTNO PRESKRBLJENOST Z VITAMINOM D

Urednici: Marija Pfeifer, Nataša Šimac

Recenzent: Andrej Zavratnik

Jezikovni pregled: Mihaela Törnar

Oblikovala: Kati Rupnik

Izdajatelj: Nacionalni inštitut za javno zdravje

Ljubljana, 2025

Elektronska izdaja

Spletni naslov: www.nijz.si

Zaščita dokumenta © 2025 NIJZ

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 256531459

ISBN 978-961-7211-85-6 (PDF)

Vse pravice pridržane. Reprodukcija po delih ali v celoti na kakršenkoli način in v kateremkoli mediju ni dovoljena brez pisnega dovoljenja avtorjev. Kršitve se sankcionirajo v skladu z avtorsko-pravno in kazensko zakonodajo.

SEZNAM AVTORJEV

Člani Strokovne delovne skupine za pripravo Smernic

prof. dr. Marija Pfeifer, dr. med., spec. int. med., endokrinologinja
Ana Banović Koščak, mag. farm., spec. klin. farm.
prof. dr. Tadej Battelino, dr. med., spec. ped., endokrinolog, spec. klin. farmakol.
prim. mag. Ana Benedičič, dr. med., spec. dermatovenerolog
doc. dr. Evgen Benedik, univ. dipl. inž. živ. tehnol., klinični dietetik
doc. dr. Urška Blaznik, univ. dipl. kem.
mag. Tanja Cegnar, univ. dipl. meteor.
doc. dr. Andraž Dovnik, dr. med., spec. gin. in por.
doc. dr. Matej Gregorič, univ. dipl. inž.
doc. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med., spec. nevro.
prof. dr. Alojz Ihan, dr. med., spec. klin. mikrobiol.
znan. sod. dr. Blaž Krhin, univ. dipl. kem., spec. med. biokem.
izr. prof. dr. Andreja Kukec, dipl. san. inž.
Nika Lisjak Rijavec, mag. farm.
doc. dr. Barbara Perić, dr. med., spec. spl. krg.
prof. dr. Borut Poljšak, dipl. san. inž.
prof. dr. Igor Pravst, univ. dipl. kem.
prof. prim. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med., spec. druž. med.
izr. prof. dr. Aneta Soltirovska Šalamon, dr. med., spec. ped. in spec. neonat.
asist. Darko Siuka, dr. med., spec. gastroenterolog
Nataša Šimac, dr. med., spec. javnega zdravja
doc. dr. Darja Šmigoc Schweiger, dr. med., spec. ped., endokrinologinja
prof. dr. Nataša Tul Mandić, dr. med., spec. gin. in por.
Borut Žgavec, dr. med., spec. dermatovenerolog
prof. dr. Katja Žmitek, univ. dipl. kem.

Zunanji strokovni sodelavci

dr. Maša Hribar, mag. inž. preh.
Karmen Janša, dr. med., spec. int. med.
doc. dr. Živa Lavriša, univ. dipl. inž. živ. tehnol.
dr. Mircha Poldrugovac, dr. med., spec. javnega zdravja

Smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D so potrdili:

Razširjeni strokovni kolegij internističnih strok na 1. redni seji dne 7. 4. 2025.

Razširjeni strokovni kolegij za ginekologijo in porodništvo na 4. redni seji dne 9. 5. 2025.

Razširjeni strokovni kolegij za pediatrijo na 8. redni seji dne 3. 12. 2024.

Razširjeni strokovni kolegij za družinsko medicino na 30. redni seji dne 27. 11. 2024.

Razširjeni strokovni kolegij za onkologijo na 7. dopisni seji dne 14. 11. 2024 in 9. dopisni seji dne 31. 12. 2024.

Razširjeni strokovni kolegij za dermatovenerologijo na 27. redni seji dne 13. 11. 2024.

Razširjeni strokovni kolegij za javno zdravje na 17. redni seji dne 30. 1. 2025.

Razširjeni strokovni kolegij za klinično prehrano na 19. redni seji dne 18. 11. 2024.

Razširjeni strokovni kolegij za lekarniško farmacijo na 14. redni seji dne 26. 11. 2024.

Razširjeni strokovni kolegij za laboratorijsko medicino - medicinsko biokemijo na 26. redni seji dne 12. 12. 2024.

Združenje endokrinologov Slovenije na rednem letnem srečanju dne 21. 11. 2025.

S Smernicami za zadostno preskrbljenost z vitaminom D sta se seznanila:

Razširjeni strokovni kolegij za infektologijo na redni seji dne 5. 3. 2025.

Zdravstvni svet na 36. redni seji dne 22. 10. 2025.

KAZALO VSEBINE

1 SLOVENSKE SMERNICE za zadostno preskrbljenost z vitaminom D 15

Slovenske Smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D 16

2 Vitamin D in POSLEDICE POMANJKANJA 29

2.1 Vitamin D – uvod 30

2.2 Merjenje vitamina D 34

2.3 Funkcije vitamina D v telesu in posledice pomanjkanja 38

2.3.1 Vpliv vitamina D na kosti in mišice 38

2.3.2 Vitamin D in imunski sistem 48

2.3.3 Vitamin D in sladkorna bolezen 52

2.3.4 Vitamin D in živčevje 59

2.3.5 Vitamin D in rak 66

3 OGROŽENE SKUPINE za pomanjkanje vitamina D 71

Ogrožene skupine za pomanjkanje vitamina D 72

4 POMEN vitamina D V NOSEČNOSTI, učinki na nosečnico, plod in novorojenčka 82

Pomen vitamina D v nosečnosti, učinki na nosečnico, plod in novorojenčka 83

5 VIRI vitamina D 99

5.1 Ultravijolično sevanje in vitamin D 100

5.2 Prehranski vnos vitamina D 113

5.3 Dodajanje vitamina D 122

6 INTOKSIKACIJA z vitaminom D 130

Intoksikacija z vitaminom D – hipervitaminoza D 131

7 STANJE PRESKRBLJENOSTI z vitaminom D in pregled različnih smernic 141

Stanje preskrbljenosti z vitaminom D in pregled različnih smernic 142

8 PRESKRBLJENOST prebivalcev Slovenije z vitaminom D 153

Preskrbljenost prebivalcev Slovenije z vitaminom D 154

9 STROŠKOVNO OVREDNOTENJE NEKATERIH PRIPOROČIL v slovenskih Smernicah za zadostno preskrbljenost z vitaminom D 165

Stroškovno ovrednotenje nekaterih priporočil v slovenskih Smernicah za zadostno preskrbljenost z vitaminom D 166

KAZALO SLIK, TABEL in PREGLEDNIC

Slika 1: Kemijska struktura holekalciferola (vitamin D_3) in ergokalciferola (vitamin D_2). 30

Slika 2: Metabolizem vitamina D; prilagojeno iz (1, 16). 32

Slika 3: Vpliv dnevnega in letnega časa ter geografske širine na dolžino poti sončnega sevanja skozi ozračje (14). 102

Slika 4: Lestvica UV indeksa. 103

Slika 5: Dnevni potek najvišjega UV indeksa sredi julija na nadmorski višini 300 m ob 15-odstotni tanjši (levo) in normalni (desno) zaščitni ozonski plasti, na vodoravni osi je sončni čas (17). 103

Slika 6: Frekvence ocenjenega dnevnega prehranskega vnosa vitamina D pri mladostnikih (10–17 let), odraslih (18–64 let) in starejših odraslih (65–74 let) prebivalcih Slovenije v raziskavi SI.Menu (N = 1248; prilagojeno iz (29) z dovoljenjem avtorjev). Upoštevan je vnos vitamina D z običajno prehrano, brez prehranskih dopolnil. 116

Slika 7: Relativni prispevek različnih kategorij živil k skupnemu prehranskemu vnosu vitamina D v različnih starostnih skupinah prebivalstva (% skupnega vnosa vitamina D); prilagojeno iz (29), z dovoljenjem avtorjev. 118

Slika 8: Sezonska nihanja povprečne serumske koncentracije 25-hidroksi-vitamina D pri odraslih prebivalcih Slovenije v raziskavi Nutrihealth (Slovenija; N = 280; reproducirano iz (2) z dovoljenjem avtorjev). 156

Slika 9: Grafična predstavitev rezultatov metaanalize z vključenimi študijami, kjer so določali prevalenco pomanjkanja vitamina D (serumska koncentracija 25(OH)D pod 50 nmol/L) v obdobju poletja oz. zime pri vsaj 50 zdravih udeležencih. *Opomba: Vključena je tudi raziskava Soltirovske in sod. (16), v kateri je bil pretežen del vzorcev seruma zbran v času poletja in je zato vključena le v združevanje podatkov za eno sezonsko obdobje. Legenda: N: število udeležencev; p: p-vrednost. 159

Slika 10: Grafična predstavitev rezultatov metaanalize z vključenimi študijami, kjer so določali prevalenco neoptimalne preskrbljenosti z vitaminom D v obdobju poletja oz. zime pri vsaj 50 zdravih udeležencih. *Opomba: Mejna vrednosti za neoptimalno raven 25(OH)D je bila postavljena pri 75 nmol/L, razen v raziskavi Dovnika in sod. (19), kjer je bila mejna vrednost pri 80 nmol/L.... 160

Tabela 1: Priporočila in stopnja dokazov za dodajanje vitamina D glede na populacijske skupine in indeks telesne mase. 25

Tabela 2: Povzetek pomembnejših dejavnikov, ki vplivajo na UV sevanje pri tleh..... 104

Tabela 3: Ultravijolično (UV) sevanje različnih valovnih dolžin se uporablja kot del delovnih procesov ali nastaja nenamensko (22)..... 105

Tabela 4: Vsebnost vitamina D v živilih (18). Vsebnost vitamina D v posamezni vrsti živil je precej variabilna, posledično so velika odstopanja v podatkih. Za lažje razumevanje in prikaz variabilne vsebnosti vitamina D, poleg povprečnih vrednosti, navajamo tudi razpon vrednosti. 114

Tabela 5: Vnos vitamina D s prehrano (mcg/dan) na populacijsko uteženih podatkih in prevalenca zelo nizkega vnosa vitamina D v nacionalno-reprezentativni raziskavi SI.Menu (prilagojeno iz (29)..... 117

Tabela 6: Zdravljenje hiperkalcemije glede na stopnje..... 135

Tabela 7: Zdravljenje IVD prvega reda. 137

Tabela 8: Definicije ravni preskrbljenosti z vitaminom D v različnih strokovnih združenjih..... 143

Tabela 9: Mejne vrednosti ravni preskrbljenosti z vitaminom D v Sloveniji. 144

Tabela 10: Pregled objavljenih priporočil in smernic strokovnih združenj za vnos, dodajanje in nadomeščanje vitamina D. 145

Preglednica 1: Populacijsko utežena preskrbljenost z vitaminom D pri odraslih (18–64 let) in starejših odraslih (65–74 let) prebivalcih Slovenije v raziskavi Nutrihealth (Slovenija; N = 280; prilagojeno iz (2))..... 157

RAZLAGA KRATIC, OKRAJŠAV IN POJMOV

- **ARSO** … Agencija Republike Slovenije za okolje
- **AD** … Alzheimerjeva demenca
- **BMC** … *angl.* whole-body bone mineral content
- **covid-19** … koronavirusna bolezen 2019
  (*angl.* coronavirus disease 2019; COVID-19)
- **CD** … označevanje celične površinske molekule z monoklonskimi protitelesi
  (*angl.* cluster of differentiation)
- **COBISS** … Kooperativni online bibliografski sistem in servisi
  (*angl.* Co-operative Online Bibliographic System & Services)
- **D-A-CH** … Prehransko združenje Nemčije, Avstrije in Švice
  (*nem.* Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Bonn 2017)
- **DSO** … dom starejših občanov
- **DXA** … dvojna rentgenska absorpciometrija
- **7DHH** … 7 dehidroholesterol
- **ECTS** … Evropsko združenje za kalcificirana tkiva
  (*angl.* European Calcified Tissue Society)
- **EDSS** … Razširjena lestvica stopnje prizadetosti
  (*angl.* Expanded Disability Status Scale)
- **EFSA** … Evropska agencija za varnost hrane
  (*angl.* European Food Safety Authority)
- **ES** … Endokrinološko združenje v ZDA
  (*angl.* Endocrine Society)
- **FFQ** … *angl.* Food Frequency Questionnaires
- **FR** … fiziološka raztopina
- **GCR** … glukokortikoidni receptor
- **GK** … glukokortikoidi
- **GLUT4** … glukozni transporter 4
  (*angl.* glucose transporter type 4)
- **GRADE** … *angl.* Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
- **HbA1c** … glikirani hemoglobin
- **HIV** … virus humane imunske pomanjkljivosti
  (*angl.* human immunodeficiency virus)
- **HOMA-IR** … indeks inzulinske rezistence
  (*angl*. homeostatic model assesment of insulin resistance)
- **ICNIRP** … Mednarodna komisija za varstvo pred neionizirajočim sevanjem
  (*angl.* International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection)
- **IE** … internacionalne enote
- **IFN-γ** … interferon γ
  (*angl.* interferon gamma)

- **IHH** … idiopatska infantilna hiperkalcemija
- **IL** … interlevkin (1, 2, 3 …)
- **IOM** … Medicinski inštitut v ZDA
  (*angl.* Institute of Medicine (US); sedaj National Academy of Medicine; NAM – Nacionalna medicinska akademija)
- **IR** … infrardeče
- **ITM** … indeks telesne mase
  (*angl.* Body Mass Index; BMI)
- **IVD** … intoksikacija z vitaminom D
- **JAZMP** … Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
- **KVČB** … kronična vnetna črevesna bolezen
- **LC** … tekočinska kromatografija
  (*angl.* Liquid Chromatography)
- **MAP kinase** … z mitogenom aktivirana protein-kinaza
- **MHC** … poglavitni histokompatibilnostni kompleks; PHK
  (*angl.* major histocompatibility complex)
- **MKG** … mineralna kostna gostota
- **MR** … magnetna resonanca
- **MS** … multipla skleroza
- **α-MSH** … α-melanocite stimulirajoči hormon
  (*angl.* α-Melanocyte-stimulating hormone)
- **NaPi-IIA** … ledvični natrijev fosfatni kotransporter IIA
- **NK** … naravna celica ubijalka
  (*angl.* natural killer cell)
- **NF-κB** … nuklearni faktor kappa B
- **NR** … jedrni receptorji
  (*angl.* nucelar receptors)
- **LC-MS/MS** … tekočinska kromatografija s tandemsko masno spektrometrijo
- **PB** … Parkinsonova bolezen
- **PD** … prehranski dnevnik
- **PPAR-delta** … peroksisomski proliferator – PPAR-delta
  (*angl.* peroxisome proliferator-activated receptor-delta)
- **pQCT** … periferna kvantitativna računalniška tomografija
  (*angl.* Peripheral Quantitative Computed Tomography)
- **PTH** … parathormon
- **PTHrP** … PTH-ju sorodni peptid
  (*angl.* PTH-related peptide)
- **RCT** … randomizirana kontrolna študija
  (*angl.* Randomized Controlled Trial)
- **RSV** … respiratorni sincicijski virus
- **SARS-CoV-2** … hud akutni respiratorni sindrom – koronavirus 2
  (*angl.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

- **SBT1** … sladkorna bolezen tipa 1
- **SBT2** … sladkorna bolezen tipa 2
- **SACN** … *angl.* Scientific Advisory Committee on Nutrition UK
- **SGA** … premajhen otrok za gestacijsko starost
  (*angl.* Small For Gestational Age (Infant))
- **SZF** … sončni zaščitni faktor
  (*angl.* Sun Protection Factor; SPF)
- **Th** … celice T pomagalke; TH
  (*angl.* T helper cells)
- **TLRs** … *angl.* Toll-like receptors
- **TNFα** … dejavnik tumorske nekroze α
  (*angl.* tumor necrosis factor alpha)
- **TP** … tehtalni protokol
- **vitamin D_2** … ergokalciferol
- **vitamin D_3** … holekalciferol
- **25(OH)D** … 25-hidroksiholekalciferol ali 25-hidroksivitamin D ali kalcifediol (kalcidiol) ali 25(OH) vitamin D
- **1,25$(OH)_2$D** … 1,25-dihidroksiholekalciferol ali 1,25-dihidroksivitamin D ali kalcitriol ali hormon D ali 1,25$(OH)_2$ vitamin D
- **UNEP** … Program združenih narodov za okolje
  (*angl.* United Nations Environment Programme)
- **UV** sevanje … ultravijolično sevanje
- **VDBP** … vezalna beljakovina za vitamin D
  (*angl.* vitamin D binding protein)
- **VDR** … receptor za vitamin D
  (*angl.* vitamin D receptor)
- **VDSP** … program standardizacije meritev vitamina D
  (*angl.* The Vitamin D Standardization Programme)
- **WHO** … Svetovna zdravstvena organizacija
  (*angl.* World Health Organization)
- **WMO** … Svetovna meteorološka organizacija
  (*angl.* World Meteorological Organization)
- **WoS** … *angl.* Web of Science
- **ZES** … Združenje endokrinologov Slovenije
- **ZZZS** … Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

Zdravilo = vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih. Za zdravilo se šteje tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije s pomočjo farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza bolezni. *Zakon o zdravilih, Uradni list RS, št. 17/14 in 66/19.*

Hranilo = beljakovine, ogljikovi hidrati, maščobe, prehranske vlaknine, vitamini in minerali ter druge snovi katere od teh kategorij, ki so njihov sestavni del. *Uredba (EU) št. 1169/2011 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA z dne 25. oktobra 2011 o zagotavljanju informacij o živilih potrošnikom.*

Priporočeni dnevni vnos (PDV) = vnos hranila, ki verjetno zagotavlja dnevne potrebe skoraj vseh oseb (97,5 %) v skupini zdravih posameznikov. *Referenčne vrednosti za energijski vnos ter vnos hranil, NIJZ, 2020* https://www.nijz.si/sl/referencne-vrednosti-za-energijski-vnos-ter-vnos-hranil.

Priporočeni prehranski vnos (RDA) = *angl.* Recommended Dietary Allowance – uporablja se v ZDA in Kanadi in prikazuje povprečni vnos hranila, ki zagotavlja potrebe skoraj vseh (97–98 %) zdravih posameznikov. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements, Nutrient Recommendations and Databases, https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/nutrientrecommendations.aspx.

Najvišji dopustni vnos (UL) = *angl.* tolerable upper intake level – največja raven skupnega kroničnega dnevnega vnosa hranila (iz vseh virov), za katerega se ne pričakuje, da bo predstavljal tveganje za škodljive učinke na zdravje ljudi. Guidance for establishing and applying tolerable upper intake levels for vitamins and essential minerals. EFSA Journal 2022; 20(1):e200102, 27 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.e200102.

Prehransko dopolnilo = živilo, katerega namen je dopolnjevati običajno prehrano. Prehranska dopolnila so koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah. *Pravilnik o prehranskih dopolnilih, Uradni list RS, št. 66/13.*

Obogateno živilo = živilo, ki so mu dodane različne snovi z namenom, da se obogati njegova hranilna in biološka vrednost. V proizvodnji se živilom lahko dodajajo vitamini, minerali in njihove soli ter druge hranilne snovi v predpisanih količinah in v dovoljenih kemijskih oblikah. *UREDBA (ES) št. 1925/2006 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA z dne 20. decembra 2006 o dodajanju vitaminov, mineralov in nekaterih drugih snovi živilom.*

SMERNICAM NA POT

Zdravje in blaginja našega prebivalstva sta naši najpomembnejši prioriteti. Pri prizadevanju za izboljšanje zdravja prebivalstva je nujno obravnavati različne dejavnike, ki prispevajo k splošnemu zdravju posameznikov. Eden takšnih je ustrezna preskrbljenost z osnovnimi hranili, med katerimi ima pomembno vlogo vitamin D. V Sloveniji smo imeli do sedaj izdelana nacionalna priporočila o preventivnem dodajanju vitamina D le za nekatere ogrožene skupine.

Da bi ublažile morebitna tveganja, povezana s pomanjkanjem vitamina D, vse več držav oblikuje svoje nacionalne smernice, priporočila ali izjave o vitaminu D za splošno in strokovno javnost. Tu je še posebej pomembna zemljepisna lega in pripadajoča moč UV sončnega sevanja, ki sta ključnega pomena za naravno sintezo vitamina D pri človeku.

Zato smo, kot nosilci preventivnega programa Varno s soncem, konec leta 2019 podali pobudo in na predlog Ministrstva za zdravje imenovali strokovno delovno skupino za pripravo Smernic za zadostno preskrbljenost z vitaminom D za vse populacijske skupine. Delovno skupino so sestavljali strokovnjaki različnih medicinskih, prehranskih, farmacevtskih ter okoljskih znanosti in strok, ki so skupaj in usklajeno odgovorili na nekatera ključna vprašanja v zvezi z vitaminom D: Ali je pri prebivalcih glede na geografsko lego Slovenije potrebno dodajanje vitamina D za vzdrževanje zadostne preskrbljenosti? Kdaj in kako? Le pri nekaterih populacijskih skupinah ali pri vseh? Katera je ciljna vrednost?

Zavedali smo se, da z vključitvijo zadostne preskrbe z vitaminom D v strategije javnega zdravja lahko naredimo pomemben korak k izboljšanju splošnega zdravja naših skupnosti. Smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D so zato tudi poziv k ukrepanju za odločevalce v javnem zdravstvu, izvajalce zdravstvenih dejavnosti in posameznike, da prepoznajo pomen vitamina D in sodelujejo pri spodbujanju njegovega ustreznega vnosa za bolj zdravo prihodnost.

Za predano strokovno vodenje in usmerjanje delovne skupine se zahvaljujem prof. dr. Mariji Pfeifer in prav tako hvala vsem ostalim avtorjem, katerih zasluga je, da imamo danes pred seboj prve nacionalne Smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D.

prof. dr. Ivan Eržen
strokovni direktor NIJZ

PREDGOVOR

Potek in metodologija priprave smernic

Smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D so plod dela strokovnjakov različnih strok, katerih dejavnost je ali je bila v ključnih javnih ustanovah, znanstvenih inštitutih ali strokovnih združenjih v Sloveniji povezana z vitaminom D. Izmenjava znanstvenih dokazov, rezultatov nekaterih nacionalnih študij, izkušenj in mnenj je pokazala, da je nujno potrebno pripraviti usklajene nacionalne usmeritve za izboljšanje stanja preskrbljenosti z vitaminom D, zato je bila na pobudo Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) oblikovana Strokovna delovna skupina za izdelavo Smernic za zadostno preskrbljenost z vitaminom D s strokovno vodjo in 12 strokovnimi podskupinami. V najširši sestavi smo se prvič srečali v prostorih NIJZ, 17. januarja 2020. V Strokovni delovni skupini je od začetka sodelovalo 23 članov, v prvih mesecih delovanja sta dva člana skupino zapustila, k članstvu pa smo v prvem letu delovanja skupine povabili še šest strokovnjakov. Za določena odprta vprašanja smo uporabili znanja in pomoč štirih zunanjih strokovnih sodelavcev, ki pa niso odločali o ključnih vprašanjih in niso sodelovali pri usklajevanju končnih smernic. Potek aktivnosti delovne skupine in njenih podskupin je koordiniral NIJZ. Za medsebojno komunikacijo smo se zaradi pandemije covida-19 sprva posluževali videokonferenc in elektronskih povezav, v zadnjem letu pa smo se sestajali tudi osebno.

Strokovne podskupine so z vodji in člani v letu 2020 pričele s pregledi razpoložljive literature na področjih: biokemijske lastnosti, presnova vitamina D in določanje njegovih ravni, funkcije vitamina D v telesu in posledice njegovega pomanjkanja (kosti, mišice, imunski sistem, sladkorna bolezen, živčevje, rak), ogrožene skupine za pomanjkanje vitamina D, pomen vitamina D v nosečnosti, viri vitamina D, vključno z izpostavljenostjo UV sevanju, prehranskimi vnosi in dodajanjem vitamina D, ter intoksikacija z vitaminom D. Pri kritični presoji in sintezi dokazov smo v prvi vrsti uporabili kvantitativne sistematične pregledne članke, metaanalize randomiziranih s placebom kontroliranih interventnih raziskav z vitaminom D in rezultate posameznih raziskav, oziroma najvišji obstoječi nivo dokazov. V letu 2022 smo izvedli metaanalizo raziskav o pomanjkanju in neoptimalni preskrbljenosti z vitaminom D pri zdravih odraslih prebivalcih Slovenije. V letu 2023 smo pregledali definicije stanja preskrbljenosti z vitaminom D glede na ravni 25(OH) vitamina D ter smernice in priporočila za vnos, dodajanje in nadomeščanje tega vitamina, ki jih podajajo strokovna združenja, ključne referenčne ustanove oziroma prehranske in javnozdravstvene organizacije v EU in po svetu. V zadnjem letu delovanja smo se na podlagi pripravljenih priporočil vseh vključenih strok in dokazov o slabem stanju preskrbljenosti z vitaminom D v Sloveniji usklajevali o priporočenih količinah dodajanja vitamina D za posamezne populacijske skupine, upoštevajoč tudi ogrožene skupine, in hkrati že razmišljali o ekonomskem vrednotenju predlaganih ukrepov (zmanjšanje pojavnosti zlomov in telesne krhkosti pri starejših, zmanjšanje pojavnosti akutnih okužb dihal, sladkorne bolezni, zapletov v nosečnosti …).

Vsi člani Strokovne delovne skupine so s svojimi podatki izpolnili in podpisali izjave o možnem konfliktu interesov, ki jih je vrednotila ožja skupina članov in oblikovala skupno Izjavo o neodvisnosti in nepristranskosti članov Strokovne delovne skupine.

Smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D smo v Strokovni delovni skupini pripravili z vso skrbnostjo in na podlagi obstoječih dokazov, tudi nacionalnih. V presojo in potrditev so jih prejeli Razširjeni strokovni kolegiji internističnih strok, ginekologije in porodništva, pediatrije, družinske medicine, onkologije, dermato-venerologije, javnega zdravja, klinične prehrane, lekarniške farmacije, laboratorijske medicine - medicinske biokemije in infektologije ter Zdravstveni svet.

prof. dr. Marija Pfeifer, dr. med., spec. int. med.
Strokovna vodja delovne skupine

Izjava o neodvisnosti in nepristranskosti članov Strokovne delovne skupine za pripravo Smernic za zadostno preskrbljenost z vitaminom D

1) Vsi člani *Strokovne delovne skupine za pripravo Smernic za zadostno preskrbljenost z vitaminom D* (v nadaljevanju člani) so bili s strani *Skupine za pregled izjav o* neodvisnosti in nepristranskosti prepoznani kot strokovnjaki, ki imajo na omenjenem področju potrebna znanja in izkušnje za obravnavo vsebin smernic, zato jim skupina zaupa in verjame, da bodo svoje delo opravili strokovno in kot dobri gospodarji.

2) Vsi člani so se bili dolžni izjaviti o obstoju morebitnih konfliktov interesov (npr. osebnih ali finančnih). Vsi avtorji/strokovnjaki so bili zavezani k *Izjavi o neodvisnosti in nepristranskosti člana strokovne delovne skupine pri pripravi Smernic za zadostno preskrbljenost z vitaminom D za prebivalce Slovenije (v nadaljevanju Izjava),* s katero so bili dolžni razkriti, ali so prejeli kakršne koli honorarje, ugodnosti ali interese v farmacevtski ali živilski industriji, ter navesti vir(-e) morebitnega financiranja. Na ta način je S*kupina za pregled izjav o neodvisnosti in nepristranskosti* preverila in skušala zagotoviti neodvisnost strokovnjakov in preprečiti morebiten konflikt interesov.

3) Vsi člani so se s podpisom *Izjave* zavezali, da konflikt interesov ali druge okoliščine, ki bi lahko vplivale na nepristranskost ali dajale videz pristranskosti, ne obstajajo ter da bodo v primeru obstoja nasprotja interesov kot tudi "zgolj" videza nasprotja interesov, prekinili članstvo v strokovni skupini ter da so v nasprotnem tako kazensko kot tudi materialno odgovorni.

4) Vse izjave članov je obravnavala imenovana *Skupina za pregled izjav o neodvisnosti in nepristranskosti.* Skupina po obravnavi vseh izjav ni zaznala suma konflikta interesov ali okoliščin, ki bi lahko vplivale na nepristranskost ali dajale videz pristranskosti. Posamezni člani so navedli priložnostne honorarje za izvedbo predavanja ali organizacijo predavanj ter sodelovanje v projektih iz obravnavane tematike, ki so bili v celoti ali delno financirani s strani gospodarskih subjektov, kot so farmacevtska podjetja, zavarovalnice ipd.

5) Izjave, s katerimi člani jamčijo za odsotnost obstoja konflikta interesov in se zavezujejo izogibanju konfliktu interesov ter transparentnost vodenja, koordinacije in samega procesa priprave Smernic za zadostno preskrbljenost z vitaminom D, so jamstvo za verodostojnost in nepristranskost smernic.

Skupina za pregled izjav o neodvisnosti in nepristranskosti

v sestavi:

Romana Podbevšek, univ. dipl. prav., doc. dr. Matej Gregorič, univ. dipl. inž.,
doc. dr. Andreja Kukec, univ. dipl. inž., doc. dr. Aneta Soltirovska Šalamon, dr. med. spec. ped.,
doc. dr. Barbara Perić, dr. med. spec. kirurg.

V Ljubljani, dne 10. novembra 2021

1

SLOVENSKE SMERNICE

za zadostno preskrbljenost z vitaminom D

Slovenske Smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D

Marija Pfeifer, Evgen Benedik, Igor Pravst, Ana Banović Koščak, Tadej Battelino, Ana Benedičič, Urška Blaznik, Andraž Dovnik, Matej Gregorič, Alenka Horvat Ledinek, Alojz Ihan, Blaž Krhin, Barbara Perić, Borut Poljšak, Danica Rotar Pavlič, Darko Siuka, Aneta Soltirovska Šalamon, Nataša Šimac, Darja Šmigoc Schweiger, Nataša Tul Mandić, Katja Žmitek

Na podlagi pregleda aktualne svetovne literature, mednarodnih ter nacionalnih smernic in priporočil drugih držav ter do sedaj izvedenih raziskav v Sloveniji o preskrbljenosti z vitaminom D, ki pokažejo visoko prevalenco pomanjkanja vitamina D (raven 25(OH) vitamina D (25(OH)D) pod 50 nmol/L) in hudega pomanjkanja (25(OH)D pod 30 nmol/L), smo pripravili prve slovenske smernice za vitamin D.

Uvod

Preskrbljenost z vitaminom D v svetu se razlikuje med celinami, pomanjkanje vitamina D je bolj izrazito v Evropi v primerjavi z obema Amerikama in Avstralijo, še posebej visoka prevalenca pomanjkanja je v srednje- in vzhodnoevropskih državah (1, 2). Slovenska nacionalno reprezentativna raziskava Nutrihealth (3) in metaanaliza vseh razpoložljivih raziskav o vitaminu D v različnih slovenskih populacijah sta pokazali zaskrbljujoči prevalenci pomanjkanja in hudega pomanjkanja vitamina D (4). V raziskavi Nutrihealth je 25 % odraslih in 24 % starejših odraslih prebivalcev (do 74 let) imelo serumske ravni 25(OH)D pod 30 nmol/L, 58 % odraslih in 63 % starejših pa ravni 25(OH)D pod 50 nmol/L. Hudo pomanjkanje je bilo izjemno visoko v razširjenem zimskem času: 41-odstotno pri odraslih in 35-odstotno pri starejših odraslih; pomanjkanje pa 82-odstotno pri odraslih in 79-odstotno pri starejših odraslih. Prevalenca hudega pomanjkanja vitamina D je bila izjemno visoka pri stanovalcih domov starejših občanov (DSO).

Na osnovi teh skrb vzbujajočih podatkov je Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije leta 2019 potrdilo pobudo Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) in mu dodelilo mandat za imenovanje delovne skupine strokovnjakov za pripravo prvih slovenskih smernic za zadostno preskrbljenost z vitaminom D. Podskupine posameznih strokovnjakov so proučile razpoložljivo literaturo in pripravile pregledna poglavja posameznih področij delovanja vitamina D, ki so sestavni deli teh smernic.

Pomembno je izpostaviti, da zaradi veliko boljše preskrbljenosti prebivalcev Združenih držav Amerike (ZDA), Avstralije in Nove Zelandije z vitaminom D, od koder tudi izvirajo največje randomizirane interventne raziskave z dodajanjem vitamina D, rezultati le-teh niso primerni za implementacijo v naše okolje. Na teh geografskih področjih je pomanjkanje vitamina D prisotno pri majhnem deležu prebivalstva, zato ker sistemsko bogatijo živila z vitaminom D, in ker je dodajanje tega vitamina v obliki prehranskih dopolnil zelo razširjeno.

Enako velja za najnovejše smernice ameriškega endokrinološkega združenja (5), ki so bile objavljene v času zaključevanja slovenskih smernic (junij 2024). Tudi teh namreč ne moremo implementirati v naše okolje. Slednje sicer priporočajo dodajanje vitamina D v obliki zdravil ali prehranskih dopolnil otrokom in mladostnikom do 18.

leta starosti zaradi preprečevanja rahitisa in potencialnega zmanjšanja tveganja za okužbe dihal, kar je skladno z našimi priporočili. Dodajanje priporočajo tudi nosečnicam za zmanjšanje tveganja za preeklampsijo, intrauterino umrljivost, prezgodnji porod, rojevanje premajhnih otrok za gestacijsko starost (*SGA*) in zmanjšanje umrljivosti novorojenčkov. Dodajanje višjih odmerkov vitamina D priporočajo tudi vsem, ki imajo povečano tveganje za razvoj sladkorne bolezni (osebam s prediabetesom). Svetujejo še nadomeščanje vitamina D pri osebah, starejših od 75 let, za zmanjšanje splošne umrljivosti. V teh delih so naše smernice skladne z ameriškimi. Odsvetujejo rutinsko določanje ravni 25(OH) vitamina D za ugotavljanje pomanjkanja, kar se ujema z našimi priporočili. Priporočajo jemanje vitamina D vsak dan, odsvetujejo jemanje večjih odmerkov na daljša časovna obdobja, enako priporočamo mi. Zdravim osebam od 18. do 75. leta starosti pa dodajanja vitamina D preko priporočenih dnevnih vnosov (*PDV*), ki naj bi jih prebivalci prejeli s hrano, obogateno z vitaminom D, in z izpostavljanjem soncu (600 internacionalnih enot (IE) pri osebah do 70. leta in 800 IE pri osebah nad 70 let), ne priporočajo. V tem delu se naša in njihova priporočila, zaradi drugačne epidemiološke situacije glede preskrbljenosti z vitaminom D v Sloveniji, razhajajo.

Vitamin D je ključen dejavnik v homeostazi presnove kalcija in fosfata, nujen je za normalno rast in obnovo kosti ter delovanje mišic. Številne metaanalize in randomizirane kontrolirane raziskave z dodajanjem vitamina D pa v zadnjem času dokazujejo tudi ugodne učinke vitamina D na zmanjšanje pojavnosti avtoimunskih bolezni (11), akutnih okužb dihal (12), verjetno dodajanje vitamina D lahko zmanjša umrljivost bolnikov z nekaterimi vrstami raka (13, 14), dokazano zmanjša pojavnost sladkorne bolezni pri osebah z visokim tveganjem zanjo (15) in nekoliko zmanjša splošno umrljivost (16, 17). Ugodni učinki so bolj izraženi pri osebah, ki so imele pred začetkom raziskav znižane ravni vitamina D, kot je to v veliki meri značilno za slovensko populacijo.

Zaradi opisanih pozitivnih učinkov vitamina D je pomembno, da v slovenski populaciji preprečujemo hudo pomanjkanje vitamina D (raven 25(OH)D pod 30 nmol/L) in posledične klasične skeletne in mišične zaplete (rahitis pri otrocih, osteomalacijo pri odraslih in mišično oslabelost ter zmanjšano odpornost), ter pomanjkanje vitamina D (raven pod 50 nmol/L) z večjimi tveganji za okužbe, avtoimunske bolezni, umrljivostjo za rakom in splošno umrljivostjo.

Slovenske smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D so namenjene predvsem zdravim prebivalcem. Zasnovane so glede na starost in stopnjo prehranjenosti (indeks telesne mase (ITM)). Posebej so izpostavljeni nosečnice in doječe matere ter populacija starejših in drugih, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih. V primeru nekaterih akutnih ali kroničnih bolezni ali hudega simptomatskega pomanjkanja vitamina D je glede ustreznega nadomeščanja vitamina D potreben posvet z izbranim zdravnikom ali specialistom ustrezne smeri, saj so v teh primerih potrebni višji odmerki za daljši čas in individualno vodenje.

Priporočila

1. Priporočamo, da novorojenčki in dojenčki do 1. leta starosti vse leto prejemajo 400 IE vitamina D (holekalciferola) za preprečevanje rahitisa.

2. Priporočamo, da otroci in mladostniki od 1. do 18. leta starosti jemljejo vitamin D v razširjenem zimskem času (od oktobra do aprila) za preprečevanje rahitisa, pridobivanje optimalne kostne mase in zmanjšanje tveganja za akutne okužbe dihal. Priporočen dnevni odmerek za normalno prehranjene otroke od 1. do 13. leta starosti je 600–800 IE, za stare nad 13 do 18 let pa 800–1000 IE na dan. Pri otrocih s čezmerno prehranjenostjo in debelostjo se priporočajo večji odmerki (Tabela 1).

3. Svetujemo, da odrasli prebivalci Slovenije, stari od 18 do 65 let, jemljejo vitamin D v razširjenem zimskem času (od oktobra do aprila) v odmerku 800–1000 IE na dan za preprečevanje hudega pomanjkanja in pomanjkanja vitamina D ter posledičnega zmanjšanja tveganja za razvoj osteoporoze, akutnih okužb

dihal in drugih bolezni, ki se pogosteje pojavljajo ob pomanjkanju vitamina D. Priporočen dnevni odmerek za čezmerno prehranjene in tiste z debelostjo je večji (Tabela 1).

4. Svetujemo, da osebe, starejše od 65 let, jemljejo vitamin D v razširjenem zimskem času (od oktobra do aprila) v odmerku 1000–2000 IE, ali vse leto, če se med 10. in 16. uro pretežno zadržujejo v zaprtih prostorih. Priporočen dnevni odmerek za čezmerno prehranjene in tiste z debelostjo je večji (Tabela 1).

5. Priporočamo, da ženske, ki načrtujejo nosečnost, in nosečnice jemljejo vitamin D v odmerku 800–1000 IE na dan za zmanjšanje tveganj za preeklampsijo, odmrtje ploda, prezgodnji porod, rojstvo novorojenčkov, premajhnih za gestacijsko starost, in za umrljivost novorojenčkov. Čezmerno prehranjene ženske in ženske z debelostjo (ocenjuje se stanje pred nosečnostjo) potrebujejo dvojne odmerke, vendar ne več kot 4000 IE na dan.

6. Priporočamo, da doječe matere jemljejo vitamin D v odmerku 800–1000 IE na dan, tiste s čezmerno prehranjenostjo in debelostjo pa dvojne odmerke, dokler dojijo. Normalna raven vitamina D omogoča optimalno absorpcijo kalcija iz hrane in zmanjšuje tveganje za izgubo kostne mase med dojenjem.

7. Priporočamo, da stanovalci domov starejših občanov (DSO) in druge osebe, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih, jemljejo vitamin D v odmerku 1000–2000 IE na dan za preprečevanje hudega pomanjkanja in pomanjkanja vitamina D in posledične osteomalacije, mišične oslabelosti (osteomalatične miopatije) in telesne krhkosti, za zmanjšanje tveganja za akutne okužbe dihal, umrljivosti za rakom in splošne umrljivosti. Osebe z debelostjo ali čezmerno prehranjenostjo potrebujejo dvojne odmerke (Tabela 1) (7).

8. Odsvetujemo izpostavljanje sončnim žarkom z namenom endogene sinteze vitamina D v koži. Ultravijolični (UV) žarki imajo dokazano rakotvoren učinek. Priporočamo dosledno zaščito kože pred UV žarki, ko je UV indeks enak ali večji od 3.

9. Pri zdravi populaciji odsvetujemo rutinsko določanje ravni 25(OH)D v serumu za ugotavljanje preskrbljenosti z vitaminom D.

10. Priporočamo, da se pripravki vitamina D za namen dodajanja vitamina D jemljejo vsak dan v priporočenih odmerkih in ne na daljša časovna razdobja v večjih odmerkih. Največji še dovoljeni dnevni odmerek vitamina D za odrasle, tudi za nosečnice, je po vseh obstoječih smernicah 4000 IE.

11. Priporočamo, da so zdravila, ki vsebujejo neaktivno obliko vitamina D (holekalciferol), na voljo v lekarnah brez recepta.

12. Priporočamo, da se v izogib napakam pri interpretaciji, izvid laboratorijskih meritev 25(OH)D, ki je pokazatelj preskrbljenosti z vitaminom D, v vseh laboratorijih v Sloveniji izraža v SI enotah (nmol/L).

Vsa priporočila so utemeljena v nadaljevanju.

Utemeljitve

1. ***Priporočamo, da novorojenčki in dojenčki do 1. leta starosti vse leto prejemajo 400 IE vitamina D (holekalciferola) za preprečevanje rahitisa.***

Priporočilo se že desetletja uspešno izvaja po smernicah za prehrano dojenčkov (18), dodajanje vitamina D pa predpiše izbrani zdravnik – pediater.

2. ***Priporočamo, da otroci in mladostniki od 1. do 18. leta starosti jemljejo vitamin D v razširjenem zimskem času (od oktobra do aprila) za preprečevanje rahitisa, pridobivanje optimalne kostne mase in zmanjšanje tveganja za akutne okužbe dihal. Priporočen dnevni odmerek za normalno prehranjene otroke od 1. do 13. leta starosti je 600–800 IE, za stare nad 13 do 18 let pa 800–1000 IE na dan. Pri otrocih s čezmerno prehranjenostjo in debelostjo se priporočajo večji odmerki (glej Tabelo 1).***

Prevalenca pomanjkanja vitamina D med otroci in mladostniki je visoka, še posebej v Evropi (1, 10). Med mladostniki narašča, zato predstavljajo novo skupino z visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D (10). V Sloveniji nimamo epidemioloških podatkov za zdravo populacijo otrok. Otroštvo, predvsem pa najstniška doba, sta ključni obdobji za pridobivanje maksimalne kostne mase, kjer ima ustrezna preskrbljenost z vitaminom D eno ključnih vlog. Pojavnost rahitisa se v razvitih državah veča, v Turčiji je dosegla vrh pojavljanja v prvih dveh letih življenja in med 12. in 15. letom (19). Preventivno dodajanje vitamina D prepreči nastanek rahitisa.

Metaanaliza 15 randomiziranih interventnih raziskav z dodajanjem vitamina D je dokazala 29-odstotno zmanjšanje zbolevanja za akutnimi okužbami dihal pri otrocih in mladostnikih do 16. leta starosti (20).

Tudi pojavnost nekaterih avtoimunskih bolezni, npr. multiple skleroze, je povezana s pomanjkanjem vitamina D v mladosti (21). Zato je tudi z vidika optimalnega delovanja imunskega sistema utemeljeno redno dodajanje vitamina D otrokom in mladostnikom do 18. leta starosti.

Več podrobnosti o odpornosti, avtoimunskih boleznih in vitaminu D je v poglavju »Vitamin D in imunski sistem«. Dodatne utemeljitve o delovanju vitamina D na okostje in mišice pri otrocih in mladostnikih so v poglavju »Vpliv vitamina D na kosti in mišice« in v poglavju »Ogrožene skupine za pomanjkanje vitamina D«.

3. ***Svetujemo, da odrasli prebivalci Slovenije, stari od 18 do 65 let, jemljejo vitamin D v razširjenem zimskem času (od oktobra do aprila) v odmerku 800–1000 IE na dan za preprečevanje hudega pomanjkanja in pomanjkanja vitamina D ter posledičnega zmanjšanja tveganja za razvoj osteoporoze, akutnih okužb dihal in drugih bolezni, ki se pogosteje pojavljajo ob pomanjkanju vitamina D. Priporočen dnevni odmerek za čezmerno prehranjene in tiste z debelostjo je večji (Tabela 1).***

Ker so slovenske raziskave pokazale izjemno visoko prevalenco pomanjkanja vitamina D v razširjenem zimskem času (80 % prebivalcev je imelo raven 25(OH)D pod 50 nmol/L) in hudega pomanjkanja vitamina D (40 % prebivalcev je imelo raven 25(OH)D pod 30 nmol/L), je v tem obdobju priporočljivo dodajati vitamin D v obliki prehranskih dopolnil ali zdravil. Vitamin D pri odraslih zmanjša ali ublaži zbolevanje za akutnimi okužbami dihal (12), umirja pridobljen imunski odgovor in tako zmanjšuje pojavnost in blaži potek avtoimunskih bolezni (multiple skleroze, kronične vnetne črevesne bolezni, astme) (11). Vitamin D nadzira celični cikel in verjetno zmanjšuje umrljivost bolnikov z nekaterimi vrstami raka (13, 14). Večji odmerki vitamina D (v raziskavah so uporabljali odmerke od 840 do 7500 IE na dan, v povprečju 3500 IE) so pri osebah z visokim tveganjem (osebah z moteno toleranco za glukozo, moteno glikemijo na tešče ali povečanim glikiranim hemoglobinom) zmanjšali pojavnost sladkorne bolezni tipa 2 (15, 16). Zato osebam s povečanim

tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2 (s prediabetesom) priporočamo redno jemanje vitamina D v dvojnem dnevnem odmerku.

Podrobnejše utemeljitve so navedene v poglavjih »Vpliv vitamina D na kosti in mišice«, »Vitamin D in imunski sistem«, »Vitamin D in živčevje«, »Vitamin D in rak« in »Vitamin D in sladkorna bolezen«.

4. ***Svetujemo, da osebe, starejše od 65 let, jemljejo vitamin D v razširjenem zimskem času (od oktobra do aprila) v odmerku 1000–2000 IE, ali vse leto, če se med 10. in 16. uro pretežno zadržujejo v zaprtih prostorih. Priporočen dnevni odmerek za čezmerno prehranjene in tiste z debelostjo je večji (Tabela 1).***

Upoštevati je potrebno, da je koža starejših ljudi manj sposobna tvoriti vitamin D, hkrati pa se manj zadržujejo v naravi v obdobju, ko je možna endogena sinteza vitamina D v koži pod vplivom UVB žarkov v sončni svetlobi. Pri njih je tudi zmanjšana absorpcija vitamina D iz črevesja. Dodajanje vitamina D v tej populaciji preprečuje hudo pomanjkanje in pomankanje vitamina D, zmanjšuje pojavnost padcev in zlomov v kombinaciji z zadostnim vnosom kalcija (22), nastanek krhkosti, zmanjšuje tveganje za akutne okužbe dihal (12) in splošno umrljivost (16). Pri starejših odraslih so ostali ugodni učinki vitamina D podobni kot za ostale odrasle (navedeno v priporočilu št. 3).

5. ***Priporočamo, da ženske, ki načrtujejo nosečnost, in nosečnice jemljejo vitamin D v odmerku 800–1000 IE na dan za zmanjšanje tveganj za preeklampsijo, odmrtje ploda, prezgodnji porod, rojstvo novorojenčkov, premajhnih za gestacijsko starost, in za umrljivost novorojenčkov. Čezmerno prehranjene ženske in ženske z debelostjo (ocenjuje se stanje pred nosečnostjo) potrebujejo dvojne odmerke, vendar ne več kot 4000 IE na dan.***

Pomanjkanje vitamina D povezujejo z večjo pojavnostjo zapletov v nosečnosti in slabšimi izidi pri novorojenčkih. Ustrezna preskrbljenost nosečnice z vitaminom D je ključna za optimalno rast in razvoj ploda. Plod prejema 25(OH)D od matere, pri čemer so ravni 25(OH)D v popkovnični krvi za 20–50 % manjše od ravni pri materi (23). Hudo pomanjkanje vitamina D v nosečnosti (25(OH)D pod 25–30 nmol/L) poveča tveganje za neonatalno hipokalcemijo, epileptične napade, kardiomiopatijo in rahitis novorojenčka, zaplete, ki so lahko tudi usodni (24).

Prevalenca hudega pomanjkanja vitamina D (25(OH)D pod 30 nmol/L) pri nosečnicah je visoka tako v razvitih kot manj razvitih državah (10, 23, 24). Zaradi splošno razširjenega pomanjkanja vitamina D v slovenski populaciji, še posebej med ženskami, starimi od 18 do 65 let (v razširjenem zimskem času jih ima 46 % hudo pomanjkanje (< 30 nmol/L), skoraj 90 % pa pomanjkanje 25(OH)D (< 50 nmol/L) predvidevamo, da imajo podobno pomanjkanje tudi nosečnice (3, 4). Zato je cilj doseči normalne ravni vitamina D v vsej populaciji žensk, še posebej pri (bodočih) nosečnicah. Nadomeščanje vitamina D med nosečnostjo zmanjša tveganje za nosečnostno sladkorno bolezen (RR 0,51 [95 % CI, 0,27–0,97]) in preeklampsijo (RR 0,48 [95 % CI, 0,30–0,79]), kakovost dokazov je zmerna (25). Nadomeščanje vitamina D zmanjša verjetnost za prezgodnji porod (RR 0,66 [95 % CI, 0,34–1,30]) in poporodno krvavitev, pri čemer je kakovost dokazov nizka (25). Dodajanje vitamina D v odmerkih, višjih od 600 IE, bolj učinkovito zmanjša tveganje za nosečnostno sladkorno bolezen kot nižji odmerki, pri čemer je kakovost dokazov zmerna (26). Nadomeščanje vitamina D v odmerkih, višjih od 600 IE dnevno, zmanjša tveganje za preeklampsijo, prezgodnji porod in nizko porodno maso bolj, kot jo zmanjšajo nižji odmerki od 600 IE na dan (26).

Nadomeščanje vitamina D z odmerki 2000 IE ali manj med nosečnostjo zmanjša tveganje za nizko porodno maso (RR 0,55 [95 % CI, 0,35–0,87]) (25) in izboljša longitudinalno rast otroka, zmanjša tveganje za smrt ploda, neonatalno umrljivost in ne povzroča prirojenih nepravilnosti (27–29). Pomembno je, da nosečnica prične z jemanjem vitamina D čim prej v nosečnosti, najbolje že ob načrtovanju nosečnosti, saj ima vitamin D pomemben vpliv na nosečničin imunski sistem prav v zgodnji nosečnosti.

Največji priporočeni dnevni odmerek vitamina D za splošno populacijo, tudi za nosečnice, je 4000 IE.

Tudi nove smernice ameriškega endokrinološkega združenja na osnovi sistematičnega pregleda raziskav (16), v katerih so uporabljali odmerke od 600 do 5000 IE, povprečno pa 2500 IE na dan, priporočajo nosečnicam dodajanje vitamina D (5). V nobeni od raziskav, ki so bile vključene v več metaanaliz, niso ugotavljali značilno večjega pojavljanja neželenih stranskih učinkov, kot so hiperkalcemija, nastanek ledvičnih kamnov ali kakršnih koli zapletov pri plodu ali pri novorojenčkih, v primerjavi s skupinami, ki so prejemale placebo (5, 16, 24, 25).

Podrobnejše utemeljitve, pomen in delovanje vitamina D v nosečnosti so natančneje opisani v poglavjih »Pomen vitamina D v nosečnosti, učinki na nosečnico, plod in novorojenčka«, »Ogrožene skupine za pomanjkanje vitamina D« in »Intoksikacija z vitaminom D«.

6. ***Priporočamo, da doječe matere jemljejo vitamin D v odmerku 800–1000 IE na dan, tiste s čezmerno prehranjenostjo in debelostjo pa dvojne odmerke, dokler dojijo. Normalna raven vitamina D omogoča optimalno absorpcijo kalcija iz hrane in zmanjšuje tveganje za izgubo kostne mase med dojenjem.***

V materinem mleku je nizka vsebnost vitamina D, zato dobivajo novorojenčki in dojenčki vitamin D s kapljicami. Doječim materam svetujemo jemanje vitamina D zaradi skrbi za njihov skelet in imunski sistem, ne pa zaradi zagotavljanja preskrbljenosti dojenčka. Prevalenca pomanjkanja vitamina D v nosečnosti in po porodu je visoka, zato priporočamo nadomeščanje enako kot pri nosečnicah, še posebej pri doječih materah, ki imajo povečano potrebo po kalciju. Ta se izloča v materino mleko, izvira pa iz prehrane in materinega okostja; posledično je izguba kostne mase med dojenjem premo sorazmerna trajanju dojenja in kumulativni količini izločenega mleka (30, 31). Vitamin D je potreben za optimalno absorpcijo kalcija iz prebavil, s čemer lahko do neke mere blažimo izgubo kostne mase med dojenjem. Materine kosti si po prenehanju dojenja in po vzpostavitvi normalnega menstrualnega cikla spet opomorejo.

7. ***Priporočamo, da stanovalci domov starejših občanov (DSO) in druge osebe, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih, jemljejo vitamin D v odmerku 1000–2000 IE na dan za preprečevanje hudega pomanjkanja in pomanjkanja vitamina D in posledične osteomalacije, mišične oslabelosti (osteomalatične miopatije) in telesne krhkosti, za zmanjšanje tveganja za akutne okužbe dihal, umrljivosti za rakom in splošne umrljivosti. Osebe z debelostjo ali čezmerno prehranjenostjo potrebujejo dvojne odmerke (Tabela 1) (7).***

Z naraščajočo starostjo se ljudje manj izpostavljajo soncu, manjša je tudi sposobnost tvorbe vitamina D v koži (32). Starejši so tudi pogosteje čezmerno prehranjeni. Vse to so dejavniki tveganja za pomanjkanje in hudo pomanjkanje vitamina D pri stanovalcih DSO in drugih osebah, ki se zaradi omejene gibljivosti pretežno zadržujejo v zaprtih prostorih. V tej skupini hudo pomanjkanje vitamina D (25(OH)D pod 30 nmol/L) privede do hujših zdravstvenih zapletov, kot so padci, zlomi, osteoporoza, pogosto celo (neprepoznana) osteomalacija, ter hitrega upada vitalnosti in nastanka krhkosti, obenem pa so nizke koncentracije 25(OH)D povezane tudi z drugimi neskeletnimi zapleti (33). Slovenska pilotska raziskava iz obdobja začetka pandemije covida-19 (2020) na manjšem vzorcu starejših odraslih (N = 37; povprečna starost 75 let; interval 65–92 let), ki niso dodajali vitamina D, je pri 66 % preiskovancev pokazala hudo pomanjkanje vitamina D (< 30 nmol/L), med udeleženci, ki so bili izključno stanovalci DSO (N = 20), pa so imeli prav vsi ugotovljeno hudo pomanjkanje vitamina D (34). Kasnejša večja nacionalno reprezentativna raziskava NutriCare »Izzivi doseganja prehranske preskrbljenosti prebivalcev domov za starejše občane« je bila izvedena v obdobju med junijem 2022 in februarjem 2023 in je zajela 387 stanovalcev DSO (65–101 let) iz dvajsetih domov za starejše občane iz vseh geografskih regij v državi (34). Med udeleženci, ki niso dodajali vitamina D (44 %), je bila prevalenca pomanjkanja vitamina D (25(OH)D < 50 nmol/L) kar 83-odstotna, 58 % udeležencev pa je imelo celo hudo pomanjkanje vitamina D. Le 26 % udeležencev raziskave je bilo optimalno preskrbljenih

z vitaminom D (25(OH)D > 75 nmol/L), saj so tudi v skupini, ki je dodajala vitamin D, ugotavljali precejšen odstotek oseb s pomanjkanjem ali celo hudim pomanjkanjem vitamina D (34).

Multicentrični s placebom kontrolirani raziskavi dodajanja vitamina D in kalcija stanovalkam DSO v Franciji v trajanju 18 mesecev oz. dveh let sta pokazali zmanjšanje pojavnosti zlomov kolka za 43 % in drugih nevretenčnih zlomov za 32 % v primerjavi s placebom (35, 36). Nedavna metaanaliza je dokazala zmanjšanje pojavnosti padcev z nadomeščanjem vitamina D s kalcijem ali brez za 15 %, v podskupini, ki je prejemala vitamin D vsak dan, za 22 %, in v podskupini z ravnmi 25(OH)D pod 50 nmol/L pred začetkom dodajanja za 31 % (37). Tudi Cochranova metaanaliza je dokazala zmanjšanje pojavnosti zlomov z dodajanjem vitamina D in kalcija starejšim odraslim (22). Z nadomeščanjem vitamina D in posledičnim zmanjšanjem pojavnosti zlomov kolka in vretenc se zmanjšajo umrljivost ter stroški hospitalizacije in zdravljenja zlomov, ki so za starejše posebno visoki.

Metaanaliza individualnih podatkov 25 raziskav je pokazala, da je dnevno dodajanje vitamina D v populaciji s hudim pomanjkanjem vitamina D (25(OH)D pod 25 nmol/L) zmanjšalo pojavnost akutnih okužb dihal za 70 % v primerjavi s placebom, pri tistih z ravnjo vitamina D nad 25 nmol/L pa za 25 % (12). Torej lahko pri stanovalcih DSO, pri katerih je prevalenca hudega pomanjkanja vitamina D zelo visoka, z dodajanjem vitamina D znatno zmanjšamo zbolevanje za akutnimi okužbami dihal in zaplete drugih spremljajočih bolezni ter posledično stroške hospitalizacije in zdravljenja. Dodajanje vitamina D starejšim ljudem zmanjša tudi splošno umrljivost (16, 17).

Dodatne utemeljitve za nadomeščanje vitamina D pri stanovalcih DSO in ostalih osebah, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih, so navedene v Priporočilih Združenja endokrinologov Slovenije, sprejetih januarja 2021 (7). Ker ima večina stanovalcev DSO, ki še ne prejemajo vitamina D, hudo pomanjkanje le-tega (34), priporočamo, da stanovalci DSO prvi mesec prejemajo odmerek 4000 IE na dan, da se zapolnijo zaloge in normalizira raven 25(OH)D, potem pa od 1000 do 2000 IE na dan vse leto (7). Priporočila se v praksi že izvajajo, vendar ne dovolj dosledno, saj je v raziskavi NutriCare vitamin D prejemalo le 57 % stanovalcev DSO in tudi med temi je bilo v določenem obsegu še vedno prisotno pomanjkanje in celo hudo pomanjkanje vitamina D (34). Dodatne utemeljitve so podane v poglavjih »Vpliv vitamina D na kosti in mišice«, »Vitamin D in imunski sistem«, »Vitamin D in rak« in »Ogrožene skupine za pomanjkanje vitamina D«.

8. *Odsvetujemo izpostavljanje sončnim žarkom z namenom endogene sinteze vitamina D v koži. Ultravijolični (UV) žarki imajo dokazano rakotvoren učinek. Priporočamo dosledno zaščito kože pred UV žarki, ko je UV indeks enak ali večji od 3.*

Za zadostno sintezo vitamina D na naši geografski legi (okrog 45° zemljepisne širine) potrebuje svetlopolta oseba na sončen dan med majem in septembrom dva- do trikrat tedensko 10 minut izpostavljanja kože glave in okončin. Daljše izpostavljanje soncu ter zagorelost kože pa nasprotno zmanjšujeta tvorbo in zaradi nastajanja neaktivnih oblik nižata raven vitamina D. Namensko ali daljše izpostavljanje in opuščanje pravil varnega izpostavljanja soncu se odsvetuje. Dermatološka stroka zagovarja stališče, da je zaščita kože pred UV žarki pomembnejša od izpostavljanja soncu zaradi tvorbe vitamina D.

Avstralska strokovna združenja so sprejela nova priporočila o varnem izpostavljanju sočnim žarkom, ki poudarjajo individualen pristop glede na tveganje posameznika za nastanek kožnega raka in glede na UV indeks (38). Ravnovesje med tveganji in dobrobitmi izpostavljanja soncu ni enako za vsakogar. Za tiste s svetlo poltjo in visokim tveganjem za nastanek kožnega raka se priporoča, da se izogibajo soncu in dosledno uporabljajo zaščitna sredstva. Temnopolti prebivalci imajo nizko tveganje za kožnega raka in večje tveganje za pomanjkanje vitamina D, zato zaščita pred soncem zanje ni nujna. Tisti s srednjim tveganjem za nastanek kožnega raka se morajo skrbno zaščititi pred UV žarki, a se smejo izpostavljati soncu za kratek čas, ki je

potreben za tvorbo vitamina D. Sicer morajo prav tako dosledno uporabljati zaščito pred sončnimi žarki. Leta 2024 objavljena priporočila mednarodne skupine strokovnjakov o zaščiti pred UV žarki podajajo natančna navodila glede zaščite kože (39).

Ugodni in škodljivi učinki UV sevanja in navodila za varno in smotrno izpostavljanje soncu so podrobno navedeni v poglavju »Ultravijolično sevanje in vitamin D«.

9. ***Pri zdravi populaciji odsvetujemo rutinsko določanje ravni 25(OH) vitamina D v serumu za ugotavljanje preskrbljenosti z vitaminom D.***

Na pomanjkanje vitamina D kažejo anamnestični podatki o vsakdanjih navadah, o telesni dejavnosti na prostem in ocena prehranskega vnosa. S hrano, ki v Sloveniji ni sistemsko bogatena z vitaminom D, dobimo zelo malo vitamina D (manj kot 200 IE (5 mcg) na dan). Več podatkov o prehranskem vnosu je na voljo v poglavju »Prehranski vnos vitamina D«. Ko v sončni svetlobi ni (dovolj) UVB žarkov (od oktobra do aprila), je raven 25(OH)D odvisna od »zalog« 25(OH)D, pridobljenih poleti, in od prehranskih dopolnil in zdravil z vitaminom D. Na osnovi teh podatkov lahko sklepamo, kakšna je preskrbljenost posameznika z vitaminom D. Presejanje prebivalstva na pomanjkanje vitamina D z določanjem ravni 25(OH) vitamina D se ne priporoča in se ne izvaja nikjer v svetu (5, 8, 10).

Prav tako ni potrebno določanje ravni vitamina D pri osebah z debelostjo ali temno poltjo, čeprav je pri njih tveganje za pomanjkanje vitamina D večje, saj je to dejstvo znano in so priporočeni odmerki za to skupino prilagojeni. Tudi nosečnicam in ženskam, ki načrtujejo nosečnost, ni potrebno rutinsko določati ravni 25(OH)D, razen če imajo bolezni, ki povzročajo hudo pomanjkanje vitamina D ali simptome in znake, ki bi podajali sum na hujše pomanjkanje vitamina D, saj bi v tem primeru potrebovale odmerke vitamina D, ki so večji od priporočenih za zdrave osebe. Prav tako lahko z veliko verjetnostjo sklepamo, da imajo stanovalci DSO in druge osebe, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih in (še) ne prejemajo vitamina D, hudo pomanjkanje vitamina D, kar potrjujejo številne tuje in domače raziskave (10, 32–34). Zato pri njih začnemo dodajati vitamin D v odmerku 4000 IE na dan in po enem mesecu preidemo na vzdrževalni odmerek.

Raven 25(OH)D je potrebno določati pri osebah s povečano ali zmanjšano koncentracijo serumskega kalcija in/ali fosfata, pri kliničnih znakih rahitisa ali osteomalacije (kostne deformacije, značilni psevdozlomi, bolečine v kosteh in mišicah, mišična oslabelost proksimalnih mišičnih skupin), povečani aktivnosti (kostne) alkalne fosfataze, pri osteoporozi, ko ima bolnik ali bolnica znatno nižjo mineralno kostno gostoto, kot bi pričakovali za starost, pri bolnikih z malabsorpcijskimi sindromi in z nekaterimi drugimi kostnimi boleznimi, pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo ali hujšo jetrno okvaro in pri tistih, ki jemljejo zdravila, ki pospešijo razgradnjo vitamina D (5, 39).

10. ***Priporočamo, da se pripravki vitamina D za namen dodajanja vitamina D jemljejo vsak dan v priporočenih odmerkih in ne na daljša časovna razdobja v večjih odmerkih. Največji še dovoljeni dnevni odmerek vitamina D za odrasle, tudi za nosečnice, je po vseh obstoječih smernicah 4000 IE.***

Večina randomiziranih s placebom kontroliranih raziskav z dodajanjem vitamina D in metaanaliz le-teh je pokazala ugodne učinke vitamina D le v primerih, ko so preiskovanci prejemali vitamin D vsak dan (12, 14–16, 22, 25, 37). Dodajanje vitamina D na daljša časovna razdobja v večjih odmerkih bodisi ni imelo pozitivnih učinkov na izide, ali pa so se pojavljali neželeni učinki, na primer povečana pojavnost padcev in zlomov v raziskavah, kjer so bili odmerki vitamina D, ki so jih starejši preiskovanci prejemali na več mesecev ali enkrat letno, zelo visoki (40). Večji odmerki na daljša časovna obdobja tudi niso zmanjšali pojavnosti akutnih okužb dihal v primerjavi s placebom (12, 20). Največji še dovoljeni dnevni odmerek vitamina D za odrasle, tudi za nosečnice, je po vseh obstoječih smernicah 4000 IE (2, 5–10).

11. ***Priporočamo, da so zdravila, ki vsebujejo neaktivno obliko vitamina D (holekalciferol), na voljo v lekarnah brez recepta.***

Pripravki z vitaminom D, ki so registrirani kot zdravila, imajo stalen nadzor v procesu proizvodnje in njihovo trženje opredeljuje stroga zakonodaja. Zato so bolj zaupanja vredni glede vsebnosti deklarirane količine vitamina D in kakovosti in tako primernejši za uporabnike kot prehranska dopolnila z vitaminom D, še posebej tista, ki se tržijo na spletu. Tudi cena zdravil z vitaminom D je nizka in nižja od cene nekaterih prehranskih dopolnil. Zdravila z vitaminom D so v prosti prodaji v lekarnah v večini držav EU. Ker ni strokovnih zadržkov, ki bi ovirali prosto prodajo, strokovna delovna skupina za pripravo smernic podaja pobudo proizvajalcem in odločevalcem (Javni agenciji republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)), da prodajo sprostijo in omogočijo nakup brez recepta.

Podrobni opisi zakonodaje, pravilnikov in pripravkov z vitaminom D so v poglavju »Dodajanje vitamina D«.

12. ***Priporočamo, da se v izogib napakam pri interpretaciji, izvid laboratorijskih meritev 25(OH)D, ki je pokazatelj preskrbljenosti z vitaminom D, v vseh laboratorijih v Sloveniji izraža v SI enotah (nmol/L).***

Enote, v katerih se izraža raven 25(OH)D, so v Slovenji različne: nmol/L, ng/mL, mcg/L. Pretvorni faktor med ng/mL (mcg/L) in nmol/L je 2,5 (20 ng/mL = 50 nmol/L). Ker niso vsi zdravniki seznanjeni z različnimi enotami in s pretvornim faktorjem, se dogaja, da se skoraj optimalne ravni 25(OH)D, izražene v ng/L ali mcg/L, interpretirajo kot hudo pomanjkanje in se bolnika zato po nepotrebnem napoti k endokrinologu. Zato priporočamo, da se laboratoriji poenotijo in vsi sprejmejo SI enote (nmol/L) za izražanje ravni 25(OH)D.

Smernice za dodajanje vitamina D, od ***Priporočila 1 do Priporočila 7***, in stopnje ter kakovost dokazov zanje so nazorno predstavljene v **Tabeli 1**.

***Tabela 1**: Priporočila in stopnja dokazov za dodajanje vitamina D glede na populacijske skupine in indeks telesne mase.*

Populacijske skupine	Odmerjanje* (IE/dan)		Čas dodajanja	Stopnja in kakovost dokazov *****
	Normalna prehranjenost (odrasli ITM < 25 kg/m²) (otroci < 95. percentila)	**Čezmerna prehranjenost in debelost (odrasli ITM ≥ 25 kg/m² oz. ≥ 30 kg/m²)** (otroci ≥ 95. percentila)**		
0–1 let	400		Vse leto	1+++
1–13 let	600–800	1200–1600	Od oktobra do aprila	1++
13–18 let	800–1000	1600–2000		1++
18–65 let	800–1000	1600–2000		2++
> 65 let	1000–2000	2000–4000	Vse leto***	1++
Nosečnice	800–1000	1600–2000	Pred in med vso nosečnostjo****	1++
Doječe matere	800–1000	1600–2000	Ves čas dojenja	1++
Stanovalci DSO in drugi, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih (7)	1000–2000	2000–4000	Vse leto	1+++

ITM – indeks telesne mase; IE – internacionalne enote; 1 mcg = 40 IE; DSO – Dom starejših občanov

* Dnevni odmerek vitamina D se prehodno (za dobo 1–2 mesecev) poveča (do 4000 IE oziroma 100 mcg na dan) ob nizki ocenjeni ali izmerjeni koncentraciji vitamina D (manj kot 30 nmol/L).

Priporočeni odmerki ne predstavljajo nevarnosti za predoziranje. Najučinkovitejše doziranje, ki se ga priporoča, je 1-krat dnevno. Priporočeni dnevni odmerki vitamina D za starejše od 11 let, vključno z nosečnicami in doječimi materami, naj ne presegajo 4000 IE (100 mcg) na dan, 2000 IE (50 mcg) na dan pri otrocih, starih 1–10 let, in 1000 IE (25 mcg) na dan pri otrocih, starih do 1 leta. Te vrednosti predstavljajo zgornje meje priporočenih dnevnih odmerkov (*UL*) (2, 5–10).

** Osebe z ITM ≥ 30 kg/m² naj prejmejo dvojni odmerek, zgornji varni dnevni odmerek je 4000 IE. V primeru, da ima oseba z debelostjo hudo pomanjkanje vitamina D, lahko v dogovoru z izbranim zdravnikom določen čas prejema tudi večje odmerke (6000–8000 IE/dan), da doseže normalne ravni 25(OH)D, potem pa jih vzdržuje z 2000 IE.

*** Vse leto le pri osebah z neaktivnim življenjskim slogom, ki ne vključuje bivanja v naravi.

**** Ženske, ki načrtujejo zanositev, naj pričnejo z uživanjem vitamina D ne glede na letni čas in naj z uživanjem nadaljujejo celo nosečnost. Pri nosečnici se za odmerjanje vitamina D upošteva ITM pred zanositvijo. Za nosečnico ali plod zgornja priporočena meja dnevnega odmerka (4000 IE) ni nevarna, ker je terapevtsko okno neaktivne oblike vitamina D (holekalciferola ali ergokalciferola) zelo široko (6).

***** Stopnja dokazov: 1 = trdna – priporočamo, 2 = zmerna – svetujemo; kakovost dokazov (+++ = visoka; ++ = srednja).

Zaključek

Neustrezno preskrbljenost z vitaminom D povezujemo s kroničnimi in akutnimi bolezenskimi stanji. Ugotavljajo, da vsaj 40 % Evropejcev ne dosega zadostnih koncentracij vitamina D v serumu, kar lahko označimo kot zaskrbljujoče in nedopustno. V Sloveniji je stanje preskrbljenosti z vitaminom D še veliko slabše. Namen slovenskih smernic za vitamin D je preprečevati hudo pomanjkanje in pomanjkanje vitamina D v populaciji in tako zmanjšati tveganja za zaplete, ki jih povzročata ti dve stopnji pomanjkanja vitamina D. Cilj dodajanja vitamina D je doseči zadostno preskrbljenost, torej ravni 25(OH) vitamina D nad 50 nmol/L. V prehrani prebivalcev Slovenije je veliko premalo vitamina D, saj živil sistemsko še ne bogatimo. Zato povprečen Slovenec s hrano dobi manj kot 200 IE (5 mcg) vitamina D dnevno, kar je ob odsotnosti biosinteze v koži bistveno manj od potreb človeškega telesa.

Zadostne ravni 25(OH) vitamina D bi lahko najlažje dosegli z zadostnim, a kratkotrajnim (nekajminutnim) večkratnim izpostavljanjem soncu v poznopomladnih, poletnih in zgodnjejesenskih mesecih. Dolgotrajno, intenzivno ali namensko izpostavljanje soncu se zaradi rakotvornih učinkov odsvetuje, še posebej v poletnih mesecih in v času visokega UV indeksa. Pozimi glavni vir vitamina D predstavljajo prehranska dopolnila ali zdravila z vitaminom D. Za dodajanje vitamina D smo pripravili smernice, ki so namenjene otrokom, mladostnikom in odraslim, s posebnim poudarkom na nosečnicah, doječih materah, osebah z visokim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2 in starejših odraslih, in so prilagojene prehranjenosti posameznika (**Tabela 1**).

Umestitev nadomeščanja vitamina D v kontekst zdravega življenjskega sloga je pomemben korak k izboljšanju zdravja prebivalstva. Smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D so podlaga za skupnostni pristop, ki vključuje ozaveščanje s ciljno komunikacijo, sistematično podporo ranljivim skupinam za zmanjševanje neenakosti, sodelovanje odločevalcev in zdravstvenih delavcev, ter integracijo z drugimi zdravimi navadami z dokazi podprtih javnozdravstvenih ukrepov (kot so npr. izogibanje prekomernega sončenja in uporabe solarijev, vzdrževanje normalne telesne mase, redna telesna dejavnost, zdrava prehrana in drugi). Le z interdisciplinarnim celostnim pristopom lahko zmanjšamo prevalenco pomanjkanja vitamina D in prispevamo k bolj zdravemu in vitalnemu prebivalstvu.

Da bi zmanjšali pojavnost hudega pomanjkanja vitamina D v celotni slovenski populaciji, bi bilo smotrno uvesti sistemsko bogatitev izbranih živil (npr. mlečnih in pekovskih izdelkov, sokov, jajc), kar bo potrebno nasloviti v nadgradnji obstoječih smernic. Smernice bomo sproti prilagajali novim odkritjem in stanju preskrbljenosti z vitaminom D v državi.

Literatura

1. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016;103:1033–44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
2. Cashman KD. 100 YEARS OF VITAMIN D: Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. Endocrine Connections. 2022; 11: e210282.
3. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, Blaznik U, Zaletel K, Oblak A, et al. Nutrihealth study: Seasonal variation in vitamin D status among the Slovenian adult and elderly population. Nutrients. 2020;12(6):1–17. doi: 10.3390/nu12061838.
4. Hribar M, Benedik E, Gregorič M, Blaznik U, Hristov H, Žmitek K, et al. A systematic review of vitamin d status and dietary intake in various Slovenian populations. Zdr Varst. 2022;61(1):55–72. doi: 10.2478/sjph-2022-0009.
5. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):1907-47. doi: 10.1210/clinem/dgae290.
6. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst K-I, Knutsen HK, et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level

for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. EFSA J. 2023;21(8):8145.

7. Pfeifer M, Čokolič M, Kocjan T, Združenje endokrinologov Slovenije. Priporočila za nadomeščanje vitamina D pri oskrbovancih DSO in drugih, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih. 2021; p. 1–4. Available from: https://endodiab.si/wp-content/uploads/2021/11/Priporocila-Vit-D-za-oskrbovance-DSO FINAL_jan-2021.pdf.
8. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–30.
10. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. Eur J Endocrinol. 2019;180(4):23–54.
11. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. BMJ 2022;376:e066452.
12. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess 2019;23(2):1–44. doi: 10.3310/hta23020.
13. Kanno K, Akutsu T, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect of vitamin D supplements on relapse or death in a p53-immunoreactive subgroup with digestive tract cancer: post hoc analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2023;6(8):e2328886. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.28886.
14. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, et al. Effect of vitamin D3 supplements on development of advanced cancer: a secondary analysis of the VITAL randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2025850. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25850 PMID: 33206192.
15. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. Ann Intern Med. 2023.
16. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):1961–74. doi: 10.1210/clinem/dgae312.
17. Ruiz-García A, Pallarés-Carratalá V , Turégano-Yedro M, Torres F, Sapena V, Martin-Gorgojo A, et al. Vitamin D Supplementation and its Impact on Mortality and Cardiovascular Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis of 80 Randomized Clinical Trials. Nutrients. 2023;15(8):1810. doi: 10.3390/nu15081810.
18. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Smernice zdravega prehranjevanja za dojenčke; 2010. p. 22-23. Available from: https://www.uzivajmovzdravju.si/wp-content/uploads/2016/02/Smernice_dojencki.pdf.
19. Cesur Y, Doğan M, Ariyuca S, Basaranoglu M, Bektas MS, Peker E, et al. Evaluation of children with nutritional rickets. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(1-2):35–43.
20. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(5):276–92. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
21. Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(2):e662.
22. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(4): CD000227.
23. O'Callaghan KM, Hennessy Á, Hull GLJ, Healy K, Ritz C, Kenny LC, et al. Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-

hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera ≥25-30 nmol/L: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude. Am J Clin Nutr. 2018;108(1):77–91.

24. Uday S, Fratzl-Zelman N, Roschger P, Klaushofer K, Chikermane A, Saraff V, et al. Cardiac, bone and growth plate manifestations in hypocalcemic infants: revealing the hidden body of the vitamin D deficiency iceberg. BMC Pediatr. 2018;18(1):183.
25. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.
26. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10(10):CD013446. doi: 10.1002/14651858.CD013446.
27. Bi WG, Nuyt AM, Weiler LW, Santamaria C, Wei SQ. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2018;172(7):635–45.
28. Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2019;11(2):442. doi: 10.3390/nu11020442.
29. Liu Y, Ding C, Xu R, Wang K, Zhang D, Pang W, Tu W, Chen Y. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on offspring health at birth: A meta-analysis of randomized controlled trails. Clin Nutr. 2022;41(7):1532–40.
30. Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou LM, Dibba B, Beavan S, et al. Bone changes after 3 mo of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. Am J Clin Nutr. 1998;67:685–92. doi. org/10.1093/ajcn/67.4.685.
31. Brembeck P, Lorentzon M, Ohlsson C, Winkvist A & Augustin H. Changes in cortical volumetric bone mineral density and thickness, and trabecular thickness in lactating women postpartum. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:535–43. doi: 10.1210/jc.2014-2825.
32. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 2001;22(4):477–501. doi: 10.1210/edrv.22.4.0437. PMID: 11493580.
33. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62(3):265–81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x. PMID: 15730407.
34. Lavriša Ž., Hristov H., Hren N., Krušič S., Gregorič N., Pravst I. Micronutrient status in nursing home residents: associations with dietary supplementation and health characteristics in the cross-sectional multicentre Nutricare study. Age and Ageing. 2025. doi: 10.1093/ageing/afaf290
35. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S,et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. Osteoporos Int. 2002;13(3):257–64.
36. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med. 1992;327(23):1637–42. doi: 10.1056/NEJM199212033272305.
37. Tan L, He R, Zheng X. Effect of vitamin D, calcium, or combined supplementation on fall prevention: a systematic review and updated network meta-analysis. BMC Geriatr. 2024;24(1):390. doi: 10.1186/s12877-024-05009-x.
38. Neale RE, Beedle V, Ebeling PR, Elliott T, Francis D, Girgis CM, et al. Balancing the risks and benefits of sun exposure: A revised position statement for Australian adults. Aust NZ J Public Health. 2024;48:1. doi: 10.1016/j.anzjph.2023.100117.
39. Naugler C, Hemmelgarn B, Quan H, Clement F, Sajobi T, Thomas R, et al. Implementation of an intervention to reduce population-based screening for vitamin D deficiency: a cross-sectional study. CMAJ Open. 2017 Jan-Mar;5(1):E36–E39. doi: 10.9778/cmajo.20160073.
40. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women. JAMA. 2010;303(18):1815–22.

2

Vitamin D in

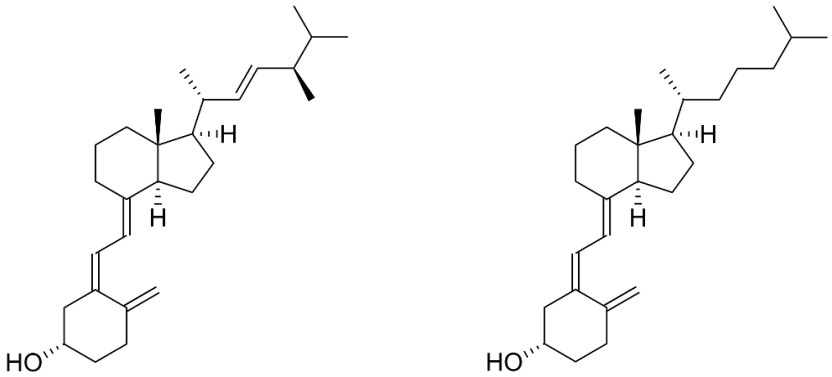
POSLEDICE POMANJKANJA

2.1 Vitamin D – uvod

Igor Pravst

Vitamin D je prohormon, ki postane biološko aktiven po dveh hidroksilacijah. V prvi se pretvori v 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D)), nato pa v aktiven hormon D, kalcitriol – 1,25-dihidroksi vitamin D ($1,25(OH)_2D$) (1).

Biološko vlogo vitamina D imata dve vitameri – holekalciferol (vitamin D_3) in ergokalciferol (vitamin D_2). Kemijsko se razlikujeta po strukturi nepolarne stranske verige (**Slika 1**).



***Slika 1**: Kemijska struktura holekalciferola (vitamin D_3) in ergokalciferola (vitamin D_2).*

Holekalciferol telo naravno sintetizira v koži pod vplivom UVB žarkov, njegov eksogeni vir pa je prehrana. Prehrana je hkrati tudi vir metabolitov holekalciferola in ergokalciferola. Medtem ko holekalciferol in njegove metabolite najdemo predvsem v živilih živalskega izvora, so vir ergokalciferola nekatera ne-živalska živila. Tako holekalciferol kot ergokalciferol je dovoljeno uporabljati tudi za bogatenje živil in v prehranskih dopolnilih. V ta namen se holekalciferol proizvaja z UVB iradiacijo 7-dehidroholesterola in kemijsko pretvorbo holesterola, ergokalciferol pa z UV-inducirano biosintezo v kvasovkah (2).

Endogena sinteza holekalciferola

Endogena sinteza holekalciferola poteka dvostopenjsko. Sinteza se začne v koži iz intermediata pri sintezi holesterola – 7-dehidroholesterola (3). Iz slednjega v hitri z UVB žarki katalizirani fotolizi nastane prekalciferol (previtamin D_3). Ob zadostni izpostavljenosti dovolj intenzivnim UVB žarkom se ta stopnja biosinteze konča razmeroma hitro, pri čemer se lahko presnovi ves v koži prisoten substrat 7-dehidroholesterol. Precej počasnejša je sledeča termično aktivirana izomerizacija prekalciferola v holekalciferol, ki ni odvisna od izpostavljenosti svetlobi in zato lahko poteka tudi ponoči. Endogena biosinteza holekalciferola tudi pri visoki in dolgotrajni izpostavljenosti UVB žarkom ne privede do hipervitaminoze D, saj prebitek prekalciferola ali holekalciferola v koži pod vplivom UVB žarkov razpade v metabolite, ki nimajo vpliva na presnovo kalcija. Na prvo stopnjo biosinteze holekalciferola vpliva vrsta dejavnikov, vključno z intenzivnostjo UVB svetlobe in epidermalno pigmentacijo (4).

Ob običajni izpostavljenosti dovolj intenzivnim sončnim (UVB) žarkom se v koži dnevno sintetizira okrog 50 mcg (2000 IE) holekalciferola (3), medtem ko je kapaciteta celotne kože (če bi bilo celotno telo izpostavljeno vsaj

minimalni eritemski dozi (MED)[1] UVB žarkov) precej višja – med 250 in 625 mcg (10.000 in 25.000 IE) (5). Po drugi strani pa ob nižji intenziteti UVB žarkov do tvorbe holekalciferola ne pride, četudi je koža izpostavljena sončni svetlobi, kar potrjujejo sezonska nihanja serumske koncentracije 25(OH)D pri ljudeh v zmernih geografskih območjih (6). V takšnih pogojih je potreben ustrezen prehranski vnos vitamina D oz. dodajanje vitamina D.

Absorpcija vitamina D iz hrane

Le posamezna živila predstavljajo dober vir vitamina D, zato so nekatere države uvedle fortifikacijo (obvezno bogatitev) živil. Pomembni naravni viri vitamina D so predvsem pelagične ribe (npr. sled, sardine, skuše) in ribje olje, jetra in jajčni rumenjak (7). Od ne-živalskih živil so pomemben vir vitamina D predvsem nekatere gobe, če so bile izpostavljene dovolj intenzivni UVB svetlobi (8).

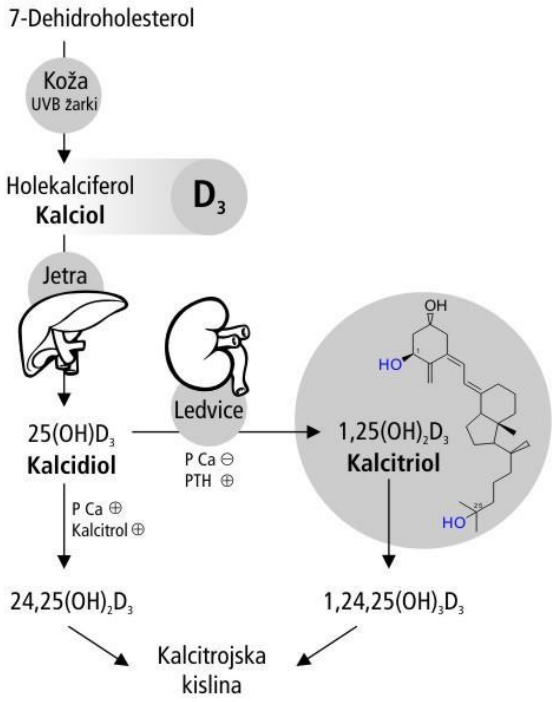
Tako holekalciferol kot ergokalciferol prispevata k dvigu serumske koncentracije 25(OH)D (9). Čeprav je absorpcija obeh vitamer učinkovita, nekatere (ne pa vse) raziskave nakazujejo na nekoliko večjo učinkovitost holekalciferola pri zviševanju serumske koncentracije 25(OH)D (10, 11). Po drugi strani pa je znano, da je hidroksiliran metabolit holekaciferola ($25(OH)D_3$), ki je prav tako prisoten v nekaterih živilih živalskega izvora, od dva- do trikrat bolj biološko razpoložljiv (12–14).

Absorpcija vitamina D iz črevesja se začne s pasivno difuzijo, v katero so vključeni membranski proteini v tankem črevesu (9). Učinkovitost absorpcije poveča prisotnost maščob. Ni potrjeno, da bi na samo učinkovitost absorpcije vplivali debelost ali starost (9), ki sta sicer prepoznana dejavnika tveganja za pomanjkanje vitamina D. Absorbirani vitamin D, vezan na hilomikrone in lipoproteine, čez limfni sistem pride v jetra, kjer se metabolizira (15).

Metabolizem vitamina D

Vitamin D se v jetrih najprej hidroksilira v 25(OH)D, slednji pa v ledvicah naprej do aktivnega kalcitriola in $24,25(OH)_2D_3$ (**Slika 2**). Uravnavanje metabolizma poteka predvsem v ledvicah; nizka serumska koncentracija kalcija in fosforja ter visoka koncentracija PTH pospešujeta tvorbo aktivnega kalcitriola, medtem ko visoka serumska koncentracija fosforja in FGF-23 (fibroblastnega rastnega faktorja 23) ter nizka koncentracija PTH reakcijo obrnejo v smer nastanka neaktivnega derivata $24,25(OH)_2D_3$.

[1] Minimalna eritemska doza (MED) je količina UV sevanja, ki povzroči prvo pordečitev na še neizpostavljeni koži.



Slika 2: Metabolizem vitamina D; prilagojeno iz (1, 16).

Za razliko od zaužitega vitamina D je endogeno sintetiziran holekalciferol vezan na serumsko vezalno beljakovino za vitamin D (vitamin D-binding protein; VDBP), zaradi česar je njegov metabolizem počasnejši (3). Zaradi velike kapacitete predstavlja VDBP ključno obliko za shranjevanje vitamina D, predvsem v obliki 25(OH)D. Razpolovni čas 25(OH)D je 14–20 dni, medtem ko je razpolovni čas aktivnega kalcitriola le 4–8 ur (17).

Delovanje vitamina D

Aktivna oblika vitamina D ima vrsto znanih funkcij v telesu. Pomembno vlogo pri tem igra receptor za vitamin D (VDR). Gre za jedrni hormonski receptor, prisoten v večini tkiv, ki deluje tudi kot z ligandom induciran transkripcijski faktor (18). Na ta način je kalcitriol povezan z ekspresijo več kot 1000 genov v različnih človeških tkivih (19). Poleg te genomske poti je potrebno izpostaviti tudi hitre negenomske učinke kalcitriola, ki so med drugim povezani s selektivnimi membranskimi receptorji. Raziskave nakazujejo, da sta v negenomsko delovanje vitamina D vključena tako prosti kalcitriol kot tudi njegov kompleks z VDR (19). Vse navedeno pojasnjuje tako širok spekter delovanja vitamina D – tako skeletnega kot izvenskeletnega. Med drugim je vključen v homeostazo kalcija in tvorbo kosti, v delovanje mišic in imunskega sistema ter celično rast in delitev celic.

Literatura

1. Bikle D, S. Adams J, Christakos S. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism2013. p. 235–48.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. New Engl J Med. 2007;357(3):266–81.
3. Geissler C, Powers HJ. Human nutrition. 13th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2017.
4. SCF. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals 2006 [cited 2021 Feb 17]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf.
5. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. The American Journal of Clinical Nutrition. 1995;61(3):638S–45S.
6. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, Blaznik U, Zaletel K, Oblak A, et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. Nutrients. 2020;12(6):1838.
7. GNS. New reference values for vitamin D. Ann Nutr Metab. 2012;60(4):241–6.
8. Cardwell G, Bornman JF, James AP, Black LJ. A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D. Nutrients. 2018;10(10):1498.
9. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. Nutr Rev. 2018;76(1):60–76.
10. Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, Johnsen S, de Lusignan S, Smith CP, et al. Daily supplementation with 15 µg vitamin D(2) compared with vitamin D(3) to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. Am J Clin Nutr. 2017;106(2):481–90.
11. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, 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):1357–64.
12. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? Osteoporos Int. 2018;29(8):1697–711.
13. Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol Is More Effective than Cholecalciferol in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Older Adults. J Nutr. 2020;150(1):73–81.
14. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. Am J Clin Nutr. 2012;95(6):1350–6.
15. van den Berg H. Bioavailability of vitamin D. Eur J Clin Nutr. 1997;51:S76–S9.
16. Pravst I, Hlastan Ribic C. Ključna hranila za zdravje okostja. Farmacevtski vestnik. 2012;63(5/6):290–6.
17. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. Metabolites. 2021;11(4).
18. Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. J Biochem. 2000;127(5):717–22.
19. Zmijewski MA, Carlberg C. Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? Exp Dermatol. 2020;29(9):876–84.

2.2 Merjenje vitamina D

Blaž Krhin

Uvod

Danes je znanih in okarakteriziranih že okoli 50 metabolitov vitamina D, od katerih je velika večina biološko neaktivnih in/ali imajo relativno kratek razpolovni čas, zaradi česar so klinično manj zanimivi ter manj primerni za rutinsko merjenje (1). Vitamin D (D_3 in D_2) se v klinični praksi meri redko, saj ga organizem odstrani iz krvnega obtoka in naloži v maščobna tkiva že v nekaj urah (2). Metabolit 25-OH vitamin D (25(OH)D) ima razpolovni čas od 14 do 20 dni in je zaradi tega veliko primernejši za rutinsko določanje (3). Biološko aktivni metabolit je sicer 1,25-$(OH)_2$ vitamin D (1,25$(OH)_2$D) ali hormon D, a ima zelo kratek razpolovni čas in se nahaja v krvnem obtoku v bistveno nižjih koncentracijah kot 25(OH)D, kar predstavlja precej zahtevno rutinsko določanje (4). Merjenje 25(OH)D je tako najprimernejši označevalec zalog vitamina D (5–7).

Merjenje 25(OH)D

Za določanje koncentracije 25(OH)D se trenutno uporabljajo zlasti avtomatizirane imunokemijske metode, ki predstavljajo več kot 80 % vseh trenutno uporabljenih rutinskih metod (8). Poleg relativne enostavnosti, hitre izvedbe in cenovne dostopnosti, imajo tudi nekaj pomanjkljivosti: zmanjšana sposobnost enakovrednega merjenja obeh oblik 25(OH)D (25$(OH)D_2$, 25$(OH)D_3$), relativno visoka navzkrižna reaktivnost z metabolitom 24,25-$(OH)_2$D, ki poraste predvsem ob čezmerni izpostavljenosti posameznika soncu ter nenazadnje relativno slaba natančnost in slaba primerljivost metod z referenčno metodo tekočinske kromatografije s tandemsko masno spektrometrijo (LC-MS/MS) (6, 8–12). Poleg imunokemijskih metod se za merjenje 25(OH)D uporabljajo tudi metode tekočinske kromatografije, ki so bile z leti razvoja nadgrajene v metode LC-MS/MS in imajo že tako poenostavljeno izvedbo, da jih je mogoče uporabljati že kot rutinske (10, 13). Metode LC-MS/MS so glede na pomanjkljivosti imunokemijskih metod, zanesljivo superiorne. Nezanemarljiva njihova pomanjkljivost pa je še vedno visoka cena.

Celokupni in prosti 25(OH)D

Izraz celokupni (*angl.* total) ima pri 25(OH)D dvojno rabo in se uporablja predvsem v povezavi z merjenjem 25(OH)D, kjer celokupni zajema obliki 25(OH)D2 in 25(OH)D3 (3, 5, 6, 8). Ker pa je v krvnem obtoku več kot 99 % 25(OH)D vezanega (85–90 % na vezalno beljakovino za vitamin D – VDBP ter 10–15 % na albumin) in prostega manj kot 1 %, se uporablja izraz celokupni tudi v povezavi z vezano in prosto obliko 25(OH)D (14, 15). Prosti 25(OH)D ima sposobnost pasivne difuzije skozi celične membrane. V nekaterih tkivih (v ledvičnih tubulih, placenti in obščitnicah) pri prenosu 25(OH)D v celice sodeluje VDBP skupaj s kompleksom megalin-kubilin. Verjetno pa 25(OH)D, vezan na VDBP, predstavlja tudi razpoložljivo zalogo v primeru zmanjšane tvorbe ali vnosa vitamina D (5, 7, 8, 16). Pri zdravi populaciji je razmerje med celokupnim in prostim 25(OH)D relativno konstantno (17–20). Med nosečnostjo ali uporabo estrogenov se zaradi povečane koncentracije VDBP lahko koncentracije celokupnega 25(OH)D značilno zvišajo. Nasprotno pa se pri hudih boleznih jeter, kroničnih ledvičnih boleznih in pri bolnikih s kritično boleznijo (v intenzivni enoti) koncentracije celokupnega 25(OH)D značilno znižajo zaradi znižanja VDBP. V takšnih primerih bi morda bilo namesto merjenja celokupnega 25(OH)D, klinično uporabnejše določanje prostega 25(OH)D (2, 6, 9, 21). Za določanje prostega 25(OH)D se najpogosteje uporablja izračun, ki poleg vrednosti celokupnega 25(OH)D, upošteva še vrednosti VDBP in albumina, kar ima nekatere

pomanjkljivosti (poenotenje vezalnih afinitet, slabše metode za merjenje VDBP ...) in lahko vodi v neustrezne izračune (2, 22). Na voljo so tudi metode za neposredno določanje prostega 25(OH)D, ki pa imajo podobne, oziroma še izrazitejše pomanjkljivosti kot metode za merjenje celokupnega 25(OH)D (2, 22). V tem trenutku tako še ni povsem jasno, ali je za oceno zalog vitamina D določanje prostega 25(OH)D klinično uporabnejše kot določanje celokupnega.

Merjenje $1,25(OH)_2D$

$1,25(OH)_2D$ je aktivna oblika vitamina D, a ker ima razpolovni čas le 4–8 ur in se nahaja v krvnem obtoku v 1000-krat nižjih koncentracijah kot 25(OH)D, predstavlja velik metodološki izziv. Zato se merjenje koncentracije $1,25(OH)_2D$ uporablja redko in le pri diagnostiki bolezenskih stanj, povezanih z motenim metabolizmom vitamina D, predvsem moteni aktivaciji 25(OH)D v $1,25(OH)_2D$ (napredovala kronična ledvična bolezen) (22, 23). Za merjenje $1,25(OH)_2D$ so na voljo metode LC-MS/MS in imunokemijske metode, le da je izbor razpoložljivih metod precej manjši kot za merjenje 25(OH)D. Tudi problematika določanja je sorodna in obširnejša kot problematika določanja 25(OH)D: relativno slaba natančnost in točnost metod, problem standardizacije, problem določanja prostega $1,25(OH)_2D$, navzkrižna reaktivnost z drugimi metaboliti (22, 23).

Predanalitski dejavniki, ki vplivajo na 25(OH)D

Priporočljiv tip vzorca za določanje koncentracije 25(OH)D je serum ali plazma, kjer je 25(OH)D relativno dobro stabilen, medtem ko se ob morebitni odstranitvi vezalnih proteinov njegova stabilnost bistveno zmanjša (5, 9, 24, 25). Ker na rezultate 25(OH)D vplivajo tudi nekateri predanalitski dejavniki (letni časi, rasa, indeks telesne mase – ITM, starost, fizična aktivnost), jih je potrebno upoštevati pri interpretaciji rezultatov. Večja sezonska nihanja 25(OH)D je pričakovati pri posameznikih, ki prebivajo značilno severno ali južno od ekvatorja (26). Še izrazitejša sezonska nihanja so pričakovana pri temnopoltih, saj imajo zmanjšano sposobnost pretvorbe 7-dehidroholesterola v previtamin D_3 (27, 28). O relativno nižjih vrednostih 25(OH)D poročajo pri osebah s povečanim ITM, in sicer predvsem na račun zmanjšane pretvorbe holekalciferola v 25(OH)D ob prehodu skozi jetra ter njegove povečane akumulacije v maščobnem tkivu (29). Tudi pri starejših osebah poročajo o nižjih vrednostih 25(OH)D, in sicer predvsem na račun zmanjšane tvorbe vitamina D in njegovih aktivnih metabolitov (21, 28, 30). Pri majhnih otrocih in nekaterih odraslih so odkrili tudi metabolit 3-epi-25(OH)D, katerega biološka vloga še ni pojasnjena in se od običajne oblike razlikuje po drugačni stereokemični strukturi. Zaradi relativno majhne razlike v strukturi, ga zato z nekaterimi imunokemijskimi metodami ter večino LC-MS/MS metod (še) ni možno ločiti od običajne oblike 25 OHD (10, 22, 31). Znano je, da na zvišanje 25(OH)D lahko vplivajo tudi različne fizične aktivnosti, vendar možni mehanizmi vpliva še niso pojasnjeni. Najizrazitejše zvišanje so ugotovili pri fizično aktivnih moških na prostem, čeprav na zvišanje 25(OH)D vplivajo tudi fizične aktivnosti v zimskem času ali zaprtih prostorih (28, 32). Poleg že zgoraj omenjenih vplivov nekaterih fizioloških in patofizioloških stanj na VDBP in celokupni 25(OH)D, moramo pri interpretaciji upoštevati tudi stanja, ki povzročajo znižane koncentracije 25(OH)D zaradi motene absorpcije (celiakija, cistična fibroza, želodčni obvodi, Crohnova bolezen, sindrom kratkega črevesja), motene presnove vitamina D (jetrne, ledvične bolezni) ali prehoda tekočin v intravaskularni prostor in redčitvenega efekta na raven 25(OH)D (kritične akutne bolezni) (28).

Zagotavljanje kakovosti pri merjenju 25(OH)D

Zaradi relativno velikih razlik med rezultati 25(OH)D, dobljenimi z različnimi metodami, kot tudi rezultati, dobljenimi z isto metodo v različnih laboratorijih, je bil ustanovljen program za standardizacijo vitamina D (*angl.* Vitamin D Standardisation Programme – VDSP) (28, 33). V zadnjih desetih letih so laboratoriji s pomočjo VDSP dosegli večje ujemanje rezultatov z referenčno metodo (LC-MS/MS), kot tudi večjo medlaboratorijsko primerljivost rezultatov (5, 6, 23, 31). VDSP je tudi pokazal, da minimalnim kriterijem merjenja 25(OH)D

(variabilnost ≤ 10 %, odmik od standarda ≤ 5 %) ustreza večina LC-MS/MS ter le 50 % imunokemijskih metod (6, 31, 33). K izboljševanju učinkovitosti in natančnosti metod za določevanje 25(OH)D pomembno prispevajo tudi sheme za zunanjo oceno kakovosti, še zlasti shema DEQAS, ki uporabnikom nudi večje število koristnih informacij za izboljšave (merilna negotovost, sledljivost in primerljivost metode do referenčne metode, sposobnost metode za enakovredno merjenje 25(OH)D_2 in 25(OH)D_3) (23, 24, 28, 31).

Za izražanje koncentracij 25(OH)D so priporočene SI enote, in sicer »nmol/L«. Preračunavanje rezultatov celokupnega 25(OH)D, dobljenih z imunokemijskimi metodami, v druge enote (npr.: ng/mL), je zaradi različnih molekulskih mas 25(OH)D_2 in 25(OH)D_3 lahko problematično, saj vsebnost posamezne oblike ni znana (24). Slednje v Sloveniji verjetno ne predstavlja večjega problema, saj se večinoma uporablja pripravke vitamina D_3.

Literatura

1. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. Am J Clin Nutr. 2008;87(4):1087s–91s.
2. Bikle DD. Vitamin D Assays. Front Horm Res. 2018;50:14–30.
3. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol. 2009;19(2):73–8.
4. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):582s–6s.
5. Makris K, Sempos C, Cavalier E. The measurement of vitamin D metabolites: part I-metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D. Hormones (Athens). 2020;19(2):81–96.
6. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(10):2194–207.
7. Makris K, Bhattoa HP, Cavalier E, Phinney K, Sempos CT, Ulmer CZ, et al. Recommendations on the measurement and the clinical use of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein - A position paper from the IFCC Committee on bone metabolism. Clin Chim Acta. 2021;517:171–97.
8. Fraser WD, Milan AM. Vitamin D assays: past and present debates, difficulties, and developments. Calcif Tissue Int. 2013;92(2):118–27.
9. Jukic AMZ, Hoofnagle AN, Lutsey PL. Measurement of Vitamin D for Epidemiologic and Clinical Research: Shining Light on a Complex Decision. Am J Epidemiol. 2018;187(4):879–90.
10. Binkley N, Wiebe D. Clinical controversies in vitamin D: 25(OH)D measurement, target concentration, and supplementation. J Clin Densitom. 2013;16(4):402–8.
11. Cluse ZN, Fudge AN, Whiting MJ, McWhinney B, Parkinson I, O'Loughlin PD. Evaluation of 25-hydroxy vitamin D assay on the immunodiagnostic systems iSYS analyser. Ann Clin Biochem. 2012;49(Pt 2):159–65.
12. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration. Clin Chem. 2012;58(3):543–8.
13. van den Ouweland JM, Vogeser M, Bächer S. Vitamin D and metabolites measurement by tandem mass spectrometry. Rev Endocr Metab Disord. 2013;14(2):159–84.
14. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(5):773–86.
15. Jassil NK, Sharma A, Bikle D, Wang X. Vitamin D BIinding Protein and 25-Hydroxyvitamin D Levels: Emerging Clinical Applications. Endocr Pract. 2017;23(5):605–13.
16. Bikle DD. The Free Hormone Hypothesis: When, Why, and How to Measure the Free Hormone Levels to Assess Vitamin D, Thyroid, Sex Hormone, and Cortisol Status. JBMR Plus. 2021;5(1):e10418.
17. Nielson CM, Jones KS, Bouillon R, Chun RF, Jacobs J, Wang Y, et al. Role of Assay Type in Determining Free 25-Hydroxyvitamin D Levels in Diverse Populations. N Engl J Med. 2016;374(17):1695–6.
18. Nielson CM, Jones KS, Chun RF, Jacobs JM, Wang Y, Hewison M, et al. Free 25-Hydroxyvitamin D: Impact of Vitamin D Binding Protein Assays on

Racial-Genotypic Associations. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):2226–34.

19. Jemielita TO, Leonard MB, Baker J, Sayed S, Zemel BS, Shults J, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with areal and volumetric measures of bone mineral density and parathyroid hormone: impact of vitamin D-binding protein and its assays. Osteoporos Int. 2016;27(2):617–26.
20. Alzaman NS, Dawson-Hughes B, Nelson J, D'Alessio D, Pittas AG. Vitamin D status of black and white Americans and changes in vitamin D metabolites after varied doses of vitamin D supplementation. Am J Clin Nutr. 2016;104(1):205–14.
21. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. Clin Biochem Rev. 2020;41(3):103-26.
22. Makris K, Sempos C, Cavalier E. The measurement of vitamin D metabolites part II-the measurement of the various vitamin D metabolites. Hormones (Athens). 2020;19(2):97–107.
23. Fraser WD, Tang JCY, Dutton JJ, Schoenmakers I. Vitamin D Measurement, the Debates Continue, New Analytes Have Emerged, Developments Have Variable Outcomes. Calcif Tissue Int. 2020;106(1):3–13.
24. Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2012;243:41–9.
25. Hayden Y, Pillay T, Marx G, de Lange W, Kuyl JM. Pre-analytical stability of 25(OH)-vitamin D in primary collection tubes. Clin Chem Lab Med. 2015;53(3):e55–7.
26. Maxwell JD. Seasonal variation in vitamin D. Proc Nutr Soc. 1994;53(3):533–43.
27. Yuen AW, Jablonski NG. Vitamin D: in the evolution of human skin colour. Med Hypotheses. 2010;74(1):39–44.
28. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. Metabolites. 2021;11(4).
29. Vanlint S. Vitamin D and obesity. Nutrients. 2013;5(3):949–56.
30. Gallagher JC. Vitamin D and aging. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(2):319–32.
31. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. Eur J Endocrinol. 2019;180(4):23–54.
32. Sun X, Cao ZB, Taniguchi H, Tanisawa K, Higuchi M. Effect of an Acute Bout of Endurance Exercise on Serum 25(OH)D Concentrations in Young Adults. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3937–44.
33. Wise SA, Phinney KW, Tai SS, Camara JE, Myers GL, Durazo-Arvizu R, et al. Baseline Assessment of 25-Hydroxyvitamin D Assay Performance: A Vitamin D Standardization Program (VDSP) Interlaboratory Comparison Study. J AOAC Int. 2017;100(5):1244–52.

2.3 Funkcije vitamina D v telesu in posledice pomanjkanja

2.3.1 Vpliv vitamina D na kosti in mišice

Darja Šmigoc Schweiger

Vpliv vitamina D na kosti v otroštvu

Delovanje vitamina D na kosti

Najpomembnejša vloga kalcitriola (1,25$(OH)_2$D) je pospeševanje absorpcije kalcija iz hrane v tankem črevesu, ki začne potekati po vzpostavitvi hranjenja po rojstvu. Ob nizkem vnosu kalcija s hrano je transport transcelularen, ob visokem vnosu pa prevladuje paracelularni transport (1). Zaradi obligatornih izgub kalcija z urinom je potrebno stalno zagotavljanje njegove homeostaze (2). Ko se ob pomanjkanju kalcitriola zmanjša absorpcija kalcija v črevesu, se zniža vrednost ioniziranega kalcija v krvi. Znižan nivo zunajceličnih ionov kalcija zazna receptor na celicah obščitnic, kar vodi v povečano sproščanje parathormona (PTH) (3). Ta stimulira resorpcijo kostnine z osteoklasti, poveča reabsorpcijo kalcija in zmanjša reabsorpcijo fosfata v ledvičnih tubulih. Parathormon tako zvišuje serumsko koncentracijo kalcija in znižuje serumsko koncentracijo fosfata (4). Ta kompenzacijski mehanizem je namenjen vzdrževanju normalne ravni serumskega kalcija, ki sodeluje v številnih celičnih funkcijah (5).

Posledice pomanjkanja vitamina D – rahitis in osteomalacija

Ne glede na vzrok se za rahitis značilne spremembe v področju rastnih plošč razvijejo zaradi hipofosfatemije. Nizka raven fosfata vodi v moteno apoptozo hipertrofičnih hondrocitov v rastni plošči (6). S perzistiranjem cone hipertrofičnih hondrocitov se poruši morfologija rastne plošče, ki se razširi (7). Osteomalacija nastane zaradi motene mineralizacije osteoida (nemineraliziranega kostnega matriksa) na mestih kostne premene. Količina osteoida, ki presega več kot 5 % volumna kosti, je pokazatelj hudega pomanjkanja vitamina D (8). Pri otrocih, ki rastejo, se razvijeta tako rahitis kot osteomalacija. Ko se rastne cone zaprejo in se rast zaključi, pa se lahko razvije le osteomalacija (9). Pri dojenčkih se zaradi zmehčanih lobanjskih kosti pojavi kraniotabes, poudarjeno čelo, zakasnelo zapiranje velike fontanele ali tudi kraniosinostoza. Kasneje se zaradi spremenjenih metafiz pojavijo otekline zapestij in gležnjev. Za rahitis v zgodnjem otroštvu je značilna progresivna deformacija dolgih kosti, ki se pri otrocih do tretjega leta kaže kot kolena na O (genu varum), pri otrocih, starejših od treh let, pa kot kolena na X (genu valgum) (10). Posledica deformacij so težave pri hoji in nizka rast, lahko se pojavijo tudi zlomi (11). Deformacije prsnega koša vključujejo rahitični venec (razširjeni kostohondralni sklepi) in Harrisonovo brazdo (udrt spodnji del prsnega koša na mestu, kjer se narašča diafragma). Pojavi se zakasnelo izraščanje zob in hipoplazija sklenine. Med izvenskeletne manifestacije rahitisa spadajo tudi mišična hipotonija, zaostanek v motoričnem razvoju, nagnjenost k okužbam dihal. Hipokalcemija kot zaplet rahitisa se najpogosteje pojavi pri dojenčkih in adolescentih zaradi večjih potreb po kalciju ob hitri rasti. Klinično se hipokalcemija kaže s tetanijo,

konvulzijami, izjemoma stridorjem in kardiomiopatijo (9). Pri adolescentih je klinična slika rahitisa pogosto nespecifična in se kaže z bolečinami v kosteh in oslabelostjo proksimalnih mišic (12).

Medtem ko se rahitis kot huda oblika pomanjkanja vitamina D vse od profilakse z vitaminom D leta 1930 več desetletij praktično ni več pojavljal, podatki zadnjih dvajsetih let kažejo na ponovni porast incidence, kar pripisujejo migracijam prebivalstva in manjši izpostavljenosti soncu (7). Številne raziskave so iskale povezavo med blažjimi oblikami pomanjkanja vitamina D in kostnim zdravjem otrok. Kot pokazatelje kostnega zdravja se uporablja predvsem serumski nivo PTH, mineralno kostno gostoto (MKG) in zlome. Serumski nivo PTH je neposredni pokazatelj homeostaze kalcija. Ob naraščanju 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) se PTH znižuje. Nekatere raziskave pa so pokazale, da se nad določeno vrednostjo 25(OH)D vzpostavi plato PTH, ko se ta navkljub naraščanju 25(OH)D dodatno ne znižuje. Ta stabilna raven PTH naj bi odražala ravnovesje kalcija (13). Ob tem je potrebno upoštevati, da sta ravnovesje kalcija in skeletni učinek PTH poleg serumskega 25(OH)D odvisna tudi od vnosa kalcija s hrano (14). V vzorcu otrok, starih 12–22 mesecev, se je plato PTH vzpostavil ob koncentracijah 25(OH)D 60–65 nmol/L (15). V vzorcu populacije 214 otrok, od katerih jih je 17 imelo radiološko potrjen rahitis, ostali pa so bili brez bolezni, ki bi lahko vplivale na homeostazo kalcija, so vrednosti PTH začele naraščati ob serumskem nivoju 25(OH)D pod 34 nmol/L. Ob serumskem nivoju 25(OH)D pod 41 nmol/L pa je bilo pri 73 % otrok prisotno vsaj eno od plazemskih biokemičnih odstopanj, kot so povišan PTH, povišana alkalna fosfataza, hipokalciemija ali hipofosfatemija (16). Randomizirana kontrolirana klinična raziskava (RCT) pri danskih otrocih starih 4–8 let je pokazala, da je bil pozimi za vzdrževanje serumske koncentracije 25(OH)D nad 50 nmol/L potreben dnevni vnos vitamina D do 800 IE na dan (17), pri 97,5 % adolescentov, starih 14–18 let, v Veliki Britaniji pa vsaj 1200 IE/dan (18). Pri ameriških mladostnicah je bilo potrebno dodajanje 863 IE vitamina D dnevno za vzdrževanje 25(OH)D nad 80 nmol/L (19). Pri otrocih, starih 9–13 let, v Združenih državah Amerike je nadomeščanje s 400 IE vitamina D dnevno zagotovilo vzdrževanje ustreznih serumskih koncentracij 25(OH)D v zimskem času pri temnopoltih otrocih, ne pa tudi pri belopoltih (20).

Raven vitamina D in mineralna kostna gostota

Rezultati raziskav povezave med serumskim 25(OH)D in mineralno kostno gostoto (MKG) pri otrocih so heterogeni. Pri dečkih in deklicah, starih 12–16 let je bil serumski 25(OH)D povezan tako z MKG kot tudi s kvaliteto kosti, ki je bila ocenjena s perifernim kvantitativnim CT (pQCT) (21). Prav tako je raziskava pri mladih odraslih s povprečno starostjo 24,3 leta pokazala, da 25(OH)D vpliva na maksimalno MKG pri obeh spolih (22). V obsežni korejski raziskavi 1345 moških in 1573 žensk, starih od 10 do 29 let, je bila serumska koncentracija 25(OH)D pri moških pomembno povezana z MKG na večini skeletnih mest, povezava pa je bila najmočnejša v starostni skupini 10–14 let. Povezava med MKG in serumskim 25(OH)D ni bila linearna, pač pa se je pozitiven učinek pojavil pri 25(OH)D ≥ 53,0 nmol/L. Pri ženskah je bil serumski 25(OH)D signifikantno povezan z MKG le v starostni skupini 14–21 let v predelu kolka in ledvene hrbtenice (23).

Nekatere raziskave povezave med MKG in 25(OH)D niso pokazale. 5-letna prospektivna raziskava pri deklicah v zgodnji adolescenci ni pokazala pomembnejšega vpliva 25(OH)D na pridobivanje MKG v primerjavi z inzulinu podobnim rastnim faktorjem 1 (IGF1) (24). Presečna raziskava pri mladostnikih ni pokazala signifikantno pomembnih razlik v serumski koncentraciji 25(OH)D med skupinami z zlomom zgornje okončine, spodnje okončine in skupino brez zlomov (25). Raziskava pri otrocih, starih manj kot 6 let, prav tako ni pokazala povezave med serumskim nivojem 25(OH)D in vnosom kalcija s povečanim tveganjem za zlome. Kljub temu pa je bilo nadomeščanje vitamina D v tej raziskavi povezano z zmanjšanim tveganjem za zlome (26).

Nadomeščanje vitamina D in mineralna kostna gostota

Leta 2010 objavljena Cochrane metaanaliza (27) šestih RCT (*angl*. randomized controlled trial) je ocenila vpliv nadomeščanja vitamina D na MKG pri zdravih otrocih, starih 8–17 let, kjer je 541 otrok prejemalo vitamin D in 343 placebo. Metaanaliza ni pokazala signifikantnega učinka nadomeščanja vitamina D na MKG na splošno. Učinek nadomeščanja vitamina D na MKG pa je bil signifikantno pozitiven pri podskupini otrok z ravnjo serumskega 25(OH)D ≤ 35 nmol/L. Novejše RCT, objavljene po metaanalizi, so pokazale pozitiven učinek nadomeščanja vitamina D na MKG pri dekletih znotraj dveh let od menarhe (28), pri mladostnicah (povprečna starost 13,1 leta), ne pa pri dečkih (povprečna starost 12,7 leta) (29). V eni od RCT je bil pozitiven učinek nadomeščanja vitamina D na MKG pri mladostnicah prisoten še eno leto po zaključeni intervenciji (30). Leta 2016 je Nacionalna fundacija za osteoporozo (*angl.* National Osteoporosis Foundation) na podlagi razpoložljivih dokazov v sistemskem preglednem članku opredelila vpliv posameznih modificirajočih dejavnikov na pridobivanje MKG (31). Pregled je vključeval osem RCT, objavljenih po letu 2000, od katerih so štiri (28, 29, 32, 33) pokazale pozitiven učinek nadomeščanja vitamina D na MKG. Pomanjkljivosti raziskav, ki niso pokazale pozitivnega učinka nadomeščanja vitamina D na MKG, so bile majhen vzorec, nizka doza vitamina D in v nekaterih primerih višje izhodiščne vrednosti 25(OH)D (34–37).

Povzetek

Večina randomiziranih kliničnih raziskav z nadomeščanjem vitamina D pri otrocih je vključevala deklice, stare med 10 in 17 let. Učinek nadomeščanja vitamina D na MKG je bil bolj izrazit pri deklicah v fazi zgodnje pubertete ter pri deklicah z nižjo izhodiščno koncentracijo 25(OH)D. Še vedno pa ni opredeljen odmerek vitamina D, potreben za optimalno zdravje kosti v tej populaciji. Prav tako je na voljo malo podatkov o vplivu nadomeščanja vitamina D na MKG pri mlajših otrocih in dečkih. Podatki o potrebnih odmerki vitamina D za vzdrževanje serumskih koncentracije 25(OH)D nad 50 nmol/L v zimskem času iz RCT so bili v razponu od 400 do 800 IE dnevno pri otrocih in vsaj 1000 IE pri mladostnikih.

Vpliv vitamina D na kosti v odrasli dobi

Učinki pomanjkanja vitamina D na kosti

Skeletni učinki zmernega pomanjkanja vitamina D pri odraslih so večinoma povezani s povišano serumsko koncentracijo PTH, povečano kostno premeno in izgubo kortikalne kostnine (38). V obsežni raziskavi, ki je vključevala 29 držav različnih zemljepisnih širin, so imele skupine s pomanjkanjem vitamina D (25(OH)D < 50 nmol/L) signifikantno višji serumski PTH v primerjavi s skupino s 25(OH)D > 50 nmol/L. Po šestih mesecih zdravljenja z vitaminom D_3 (400–600 IE/dan) in kalcijem (500 mg/dan) se je nivo serumskega 25(OH)D povečal, serumski PTH pa se je signifikantno zmanjšal v odvisnosti od izhodiščnega 25(OH)D (39). V raziskavi Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) se je PTH znižal ob nivoju 25(OH)D nad 75 nmol/L (40). Opazovalni raziskavi National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (41) in LASA (40) sta pokazali tudi pozitivno povezavo med serumsko ravnjo 25(OH)D in MKG. V LASA je bila meja za negativen učinek 25(OH)D na MKG serumska raven pod 50 nmol/L. V NHANES je bil pozitiven učinek 25(OH)D na MKG prisoten vseskozi do zgornje referenčne meje 90–100 nmol/L.

Vpliv nadomeščanja vitamina D na mineralno kostno gostoto in pojavnost zlomov

Nadomeščanje vitamina D_3 (400 IE) in kalcija (1000 mg) pri pomenopavznih ženskah je pokazalo majhno a signifikantno izboljšanje MKG v predelu kolka, ne da bi se ob tem zmanjšala pojavnost zlomov kolka. Učinek je bil neodvisen od izhodiščnega serumskega 25(OH)D (42). V obsežni raziskavi Vitamin D Assessment (ViDA)

pri starejših v Novi Zelandiji s povprečno izhodiščno serumsko ravnjo 25(OH)D 56 nmol/L je bilo pri skupini, zdravljeni s 100.000 IE vitamina D_3 na mesec prisotno skromno povečanje MKG vratu stegnenice (+0,5 %) v dveh letih. Pozitivni učinek nadomeščanja vitamina D na MKG je bil boljši pri osebah z izhodiščno serumsko ravnjo 25OHD < 30 nmol/L. Le 33 % udeležencev pa je ob nadomeščanju vitamina D doseglo serumski nivo 25(OH)D nad 75 nmol/L (43). Številne raziskave so preučevale vpliv vitamina D na pogostost zlomov. Monoterapija s 100.000 IE vitamina D_3 oralno na štiri mesece je bila po petih mesecih povezana z manjšim tveganjem za zlome (44), medtem ko v drugih raziskavah monoterapija z vitaminom D_3 v odmerku 600 IE na dan (45) ali oralnim nadomeščanjem 100.000 IE na štiri mesece ni zmanjšala pogostosti zlomov pri stanovalcih domov za starejše občane (46). V obsežni raziskavi, ki je vključevala 5292 oseb, starejših od 70 let, z nedavnim zlomom, se tveganje za zlome in padce ni zmanjšalo ob nadomeščanju kalcija (1000 mg) in vitamina D_3 (800 IE) posamezno ali v kombinaciji (47). Podobni so bili tudi rezultati nadomeščanja vitamina D in kalcija pri 65–71 let starih ženskah v splošni populaciji (48). Visoke intermitentne doze vitamina D 500.000 IE oralno enkrat letno pa so pokazale paradoksno povečano tveganje za zlome na račun povečanega tveganja za padce (49).

Metaanalize vpliva nadomeščanja vitamina D na zlome in MKG so dale nasprotujoče rezultate. Analiza podatkov 12 RCT je pokazala, da ima nadomeščanje ≥ 800 IE dnevno pozitiven učinek na zmanjšanje zlomov kolka in nevertebralnih zlomov pri osebah nad 65 let (50). Metaanaliza 23 RCT je pokazala majhen učinek nadomeščanja vitamina D na MKG vratu stegnenice, medtem ko na drugih mestih (celotni kolk, trohanter, ledvena hrbtenica, podlaket, celo telo) ni bilo vpliva na MKG (51). Cochrane metaanaliza 53 RCT je pokazala, da kombinacija vitamina D in kalcija zniža tveganje za zlom kolka za 16 %, za 14 % nevertebralne zlome in za 5 % kakršenkoli zlom, medtem ko je bila monoterapija neučinkovita za preprečevanje zlomov. Učinek zdravljenja je bil večji v skupini s povečanim tveganjem za zlome (stanovalci domov starejših občanov) v primerjavi s skupino z manjšim tveganjem za zlome (doma živeči starejši odrasli) (52). Druga metaanaliza RCT je pokazala statistično signifikantno 15 % zmanjšano tveganje za vse zlome in 30 % znižano tveganje za zlom kolka pri starejših odraslih tako v domačem okolju kot v domovih za starejše občane ob nadomeščanju kalcija in vitamina D (53). Po drugi strani metaanaliza 33 RCT ni pokazala, da je nadomeščanje kalcija, vitamina D ali obeh povezano z manjšim tveganjem za zlome pri starejših odraslih v domačem okolju. Rezultati se niso razlikovali glede na odmerek vitamina D in izhodiščno serumsko koncentracijo 25(OH)D (54). Prav tako metaanaliza 81 RCT ni pokazala učinka nadomeščanja vitamina D na preprečevanje zlomov, padcev in spremembo MKG. Ob tem ni bilo razlik v učinku visokih in nizkih odmerkov vitamina D (55).

Povzetek

Glede na podatke iz intervencijskih raziskav, ki so pokazale, da nadomeščanje vitamina D popravi homeostazo kalcija in kostne premene pri osebah z izhodiščnim 25(OH)D pod 50 nmol/L (56), večina smernic opredeljuje serumsko raven 25(OH)D ≥ 50 nmol/L kot območje, pri katerem ni pričakovati negativnih učinkov na MKG (57). Pomanjkljivosti RCT, vključenih v metaanalize, kjer ni bilo pozitivnega učinka nadomeščanja vitamina D na zlome, so bile predvsem premajhna osredotočenost na populacije s povečanim tveganjem za zlome (stanovalci domov za starejše občane s pomanjkanjem vitamina D), uporaba prenizkih odmerkov vitamina D za doseganje želene ravni 25(OH)D v serumu, prekratek čas trajanja raziskave za oceno učinka nadomeščanja vitamina D na zlome (38). RCT s pozitivnimi rezultati namreč kažejo, da vitamin D zmanjša tveganje za zlome zlasti pri osebah po 70. letu starosti in pri osebah v institucionalizirani oskrbi, pri katerih so potrebni za doseganje serumskih vrednosti 25(OH)D nad 75 nmol/L večinoma odmerki vitamina D vsaj 1000 IE na dan, prav tako je potrebno sočasno zagotoviti zadosten vnos kalcija (58).

Vpliv vitamina D na mišice

Mehanizmi delovanja vitamina D na mišice

Povezava med pomanjkanjem vitamina D in proksimalno miopatijo je bila prvič opisana pri odraslih z osteomalacijo s hudim pomanjkanjem vitamina D. Za miopatijo, povezano s pomanjkanjem vitamina D, je značilna prizadetost večjih proksimalnih mišic, kar se kaže s težavami pri vstajanju, hoji po stopnicah in racajočo hojo (59). V skrajnih primerih se lahko pojavi tudi odvisnost od invalidskega vozička (60). Tudi pri težkih oblikah je mišična oslabelost reverzibilna z nadomeščanjem vitamina D (60, 61). Mišično oslabelost lahko spremljajo tudi bolečine v mišicah (62). Proksimalna mišična oslabelost, povezana s pomanjkanjem vitamina D, se pojavlja v vseh starostnih skupinah (63). Pri adolescentih je lahko tudi edina klinična manifestacija rahitisa (12). Ni še povsem jasno, ali je proksimalna miopatija ob pomanjkanju vitamina D posledica neposrednega delovanja vitamina D na mišico ali se razvije posredno zaradi hipofosfatemije in hipokalcemije (61). Mehanizem direktnega učinka $1,25(OH)_2D$ na mišico namreč še ni povsem jasen. V primerjavi s črevesom je jedrni receptor za vitamin D (VDR) v prečno progasti mišici prisoten v zelo majhni količini. Njegova ekspresija pa je najintenzivnejša v zgodnji fazi mišičnega razvoja in v času mišične regeneracije (64–66). S starostjo količina VDR v mišici upada (67).

Posledice pomanjkanja vitamina D na mišice

Nekatere raziskave so poročale o dolgoročno povečanem tveganju za padce (68), zmanjšanju telesne zmogljivosti (69) ter izgubi mišične mase (70) pri starejših s pomanjkanjem vitamina D. Status vitamina D je bil povezan z upadom telesne zmogljivosti pri koncentracijah 25(OH)D pod 50 nmol/L (69). Prospektivna študija 1500 starejših žensk v institucionalizirani oskrbi je pokazala 20 % manj padcev ob podvojenem serumskem nivoju vitamina D (71).

Vpliv nadomeščanja vitamina D na padce

Številne raziskave so preučevale učinek nadomeščanja vitamina D na incidenco padcev pri starejših. Nadomeščanje vitamina D in kalcija je tako zmanjšalo padce za 50 % med 3-mesečnim zdravljenjem v primerjavi s tistimi, ki so prejemali samo kalcij (72). Raziskava 242 starejših odraslih v domačem okolju je pokazala, da kombinacija vitamina D in kalcija zmanjša delež oseb s padci za 39 % po 20 mesecih v primerjavi s kalcijem v monoterapiji (73). Podobno je brazilska RCT pokazala, da 9-mesečno nadomeščanje 1000 IE vitamina D dnevno pri ženskah z nizkim izhodiščnim 25(OH)D (37,5 nmol/L) zmanjša prve padce za skoraj 50 % v primerjavi s placebom (74). Po drugi strani raziskava Vitamin D Assessment (ViDA) ni pokazala vpliva nadomeščanja vitamina D v odmerku 100.000 IE na mesec v 3,4 letih na tveganje za padce ali zlome. Na negativen rezultat je lahko vplivala izhodiščna vrednost serumskega 25(OH)D, saj je bila povprečna izhodiščna vrednost 63 nmol/L, le pri manj kot eni tretjini preiskovank je bila pod 50 nmol/L (75).

Nadomeščanje vitamina D v redkih in visokih odmerkih lahko paradoksno poveča tveganje za padce. To so prvič poročali pri starejših oskrbovankah, ki so prejemale oralni odmerek vitamina D_3 500.000 IE enkrat letno. Skupina, ki je prejemala vitamin D, je imela signifikantno več padcev in zlomov v času 4-letnega trajanja intervencije v primerjavi s placebom. Incidenca padcev in zlomov je bila največja prve 3 mesece po odmerku vitamina D (49). Pri starejših od 70 let, z izhodiščnim pomanjkanjem vitamina D pri 58 % udeleženk, je mesečna doza vitamina D višja od 24.000 IE (ekvivalent 800 IE na dan) v enem letu povečala delež oseb s padci z 48 % na 67 %. Prav tako je bila s povečanim tveganjem za padce povezana koncentracija 25(OH)D višja od 112,5 nmol/L (76). RCT, ki je na vzorcu 146 starejših žensk z izhodiščnim 25(OH)D pod 50 nmol/L eno leto preučevala vpliv različnih dnevnih odmerkov vitamina D v razponu od 400 do 4800 IE v primerjavi s placebom, je pokazala, da je imela krivulja povezave odmerkov vitamina D s padci obliko črke U. Najmanj padcev je bilo namreč pri odmerkih med 1600 do 3200 IE na dan. Pri nižjih ali višjih odmerkih vitamina D pa so bili padci signifikantno pogostejši (77).

Metaanaliza osmih RCT je pokazala, da je dnevno nadomeščanje manj kot 700 IE vitamina D neučinkovito, medtem ko je 700–1000 IE zmanjšalo tveganje za padce za 19 % (78). V metaanalizi devetih RCT je bila po nadomeščanju vitamina D za 17 % manjša pogostost padcev (79). Metaanaliza 20 RCT pa ni pokazala signifikantnega več kot 15-odstotnega zmanjšanja padcev pri starejših, ki so prejemali vitamin D (80). Cochrane analiza je pokazala, da nadomeščanje vitamina D zmanjša pogostost padcev pri osebah v institucionalizirani oskrbi (81). V drugi Cochrane metaanalizi pa je nadomeščanje vitamina D zmanjšalo tveganje za padce le pri osebah z izhodiščno znižano serumsko koncentracijo 25(OH)D (82). Podobno je obsežna metaanaliza pokazala zmerno povečanje mišične moči z nadomeščanjem vitamina D pri starejših odraslih s serumskim 25(OH)D pod 30 nmol/L (83).

Povzetek

Hudo pomanjkanje vitamina D je povezano z mišično okvaro v obliki proksimalne miopatije, ki pa se popravi z nadomeščanjem vitamina D. Prisotnost VDR v mišici kaže na direktno vpletenost vitamina D v vzdrževanje mišične funkcije in strukture. Podatki iz RCT kažejo, da nadomeščanje vitamina D pri starejših zmerno vpliva na izboljšanje mišične funkcije in preprečevanje padcev. Odsvetuje pa se nadomeščanje vitamina D v velikih enkratnih odmerkih v časovnih razmikih, daljših od enega meseca, saj so ti povezani s povečanim tveganjem za padce.

Literatura

1. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. Histochem Cell Biol. 2018;149(4):305–12.
2. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5 Suppl 1:S23–30.
3. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018;15(1):33–51.
4. Pettifor JM. Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries. Ann Nutr Metab. 2014;64 Suppl 2:15–22.
5. Tu MK, Levin JB, Hamilton AM, Borodinsky LN. Calcium signaling in skeletal muscle development, maintenance and regeneration. Cell Calcium. 2016;59(2–3):91–7.
6. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(27):9637–42.
7. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17101.
8. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Diacinti D, Cipriani C, Rao SD. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. JBMR Plus. 2021;5(1):e10447.
9. Uday S, Högler W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. Curr Osteoporos Rep. 2017;15(4):293–302.
10. Thacher TD. Calcium-deficiency rickets. Endocr Dev. 2003;6:105–25.
11. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):394–415.
12. Hazzazi MA, Alzeer I, Tamimi W, Al Atawi M, Al Alwan I. Clinical presentation and etiology of osteomalacia/rickets in adolescents. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013;24(5):938–41.
13. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. Ann Nutr Metab. 2020;76 Suppl 2:30–41.
14. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, Sharma B, Sonkar P, Singh S, et al. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):3461–6.
15. Houghton LA, Szymlek-Gay EA, Gray AR, Ferguson EL, Deng X, Heath AL. Predictors of vitamin D status and its association with parathyroid hormone in young New Zealand children. Am J Clin Nutr. 2010;92(1):69–76.

16. Atapattu N, Shaw N, Högler W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. Pediatr Res. 2013; 4(5):552–6.

17. Mortensen C, Damsgaard CT, Hauger H, Ritz C, Lanham-New SA, Smith TJ, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4-8 y: a randomized, controlled, dose-response trial. Am J Clin Nutr. 2016;104(5):1310–7.

18. Smith TJ, Tripkovic L, Damsgaard CT, Mølgaard C, Ritz C, Wilson-Barnes SL, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14-18 y: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2016;104(5):1301–9.

19. Weaver CM, Fleet JC. Vitamin D requirements: current and future. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl): 1735s–9s.

20. Lewis RD, Laing EM, Hill Gallant KM, Hall DB, McCabe GP, Hausman DB, et al. A randomized trial of vitamin D_3 supplementation in children: dose-response effects on vitamin D metabolites and calcium absorption. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4816–25.

21. Cheung TF, Cheuk KY, Yu FW, Hung VW, Ho CS, Zhu TY, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency among adolescents and its correlation with bone parameters using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. Osteoporos Int. 2016;27(8):2477–88.

22. Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. The relation between 25-hydroxyvitamin D with peak bone mineral density and body composition in healthy young adults. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(5–6):355–60.

23. Joo NS, Dawson-Hughes B, Yeum KJ. 25-Hydroxyvitamin D, calcium intake, and bone mineral content in adolescents and young adults: analysis of the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-2, 3, 2008-2009 and V-1, 2010). J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(9):3627–36.

24. Breen ME, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Taylor RG, Isales CM, et al. 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor-I, and bone mineral accrual during growth. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):E89–98.

25. Ceroni D, Anderson de la Llana R, Martin X, Lamah L, De Coulon G, Turcot K, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Swiss teenagers with appendicular fractures: a prospective study of 100 cases. J Child Orthop. 2012;6(6):497–503.

26. Anderson LN, Heong SW, Chen Y, Thorpe KE, Adeli K, Howard A, et al. Vitamin D and Fracture Risk in Early Childhood: A Case-Control Study. Am J Epidemiol. 2017;185(12):1255–62.

27. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. Cochrane Database Syst Rev. 2010(10):Cd006944.

28. Khadilkar AV, Sayyad MG, Sanwalka NJ, Bhandari DR, Naik S, Khadilkar VV, et al. Vitamin D supplementation and bone mass accrual in underprivileged adolescent Indian girls. Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(4):465–72.

29. Al-Shaar L, Nabulsi M, Maalouf J, El-Rassi R, Vieth R, Beck TJ, et al. Effect of vitamin D replacement on hip structural geometry in adolescents: a randomized controlled trial. Bone. 2013;56(2):296–303.

30. Ghazal N, Al-Shaar L, Maalouf J, Nabulsi M, Arabi A, Choucair M, et al. Persistent Effect of Vitamin D Supplementation on Musculoskeletal Parameters in Adolescents One Year After Trial Completion. J Bone Miner Res. 2016;31(7):1473–80.

31. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. Osteoporos Int. 2016;27(4):1281–386.

32. Viljakainen HT, Natri AM, Kärkkäinen M, Huttunen MM, Palssa A, Jakobsen J, et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. J Bone Miner Res. 2006;21(6):836–44.

33. Du X, Zhu K, Trube A, Zhang Q, Ma G, Hu X, et al. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. Br J Nutr. 2004;92(1):159–68.

34. Cheng S, Lyytikäinen A, Kröger H, Lamberg-Allardt C, Alén M, Koistinen A, et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls: a 2-y randomized trial. Am J Clin Nutr. 2005;82(5):1115–26; quiz 47–8.

35. Mølgaard C, Larnkjaer A, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Michaelsen KF. Does vitamin D supplementation of healthy Danish Caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? Bone. 2010;46(2):432–9.

36. Ward KA, Das G, Roberts SA, Berry JL, Adams JE, Rawer R, et al. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in postmenarchal females. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(10):4643–51.

37. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Jakobsen J, et al. Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani immigrants in Denmark: a randomised double-blinded placebo-controlled intervention study. Br J Nutr. 2008;100(1):197–207.

38. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Endocr Rev. 2019;40(4):1109–51.

39. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1212–21.

40. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(4):1244–50.

41. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med. 2004;116(9):634–9.

42. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med. 2006;354(7):669–83.

43. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD, Al-Abuwsi F, Singh M, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of a randomized controlled trial. J Intern Med. 2017;282(5):452–60.

44. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. Bmj. 2003;326(7387):469.

45. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. J Bone Miner Res. 2002;17(4):709–15.

46. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. Osteoporos Int. 2007;18(6):811–8.

47. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;365(9471):1621–8.

48. Salovaara K, Tuppurainen M, Kärkkäinen M, Rikkonen T, Sandini L, Sirola J, et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. J Bone Miner Res. 2010; 25(7): 1487–95.

49. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. Jama. 2010; 303(18): 1815–22.

50. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med. 2012;367(1):40–9.

51. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2014;383(9912):146–55.

52. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(4):Cd000227.

53. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2016;27(1):367–76.

54. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama. 2017;318(24):2466–82.

55. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(11):847–58.

56. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):E1283–304.

57. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(8):466–79.

58. Chiodini I, Gennari L. Falls, fractures and vitamin D: a never-ending story? Nat Rev Rheumatol. 2019;15(1):6–8.

59. Chalmers J, Conacher WD, Gardner DL, Scott PJ. Osteomalacia--a common disease in elderly women. J Bone Joint Surg Br. 1967;49(3):403–23.

60. Al-Said YA, Al-Rached HS, Al-Qahtani HA, Jan MM. Severe proximal myopathy with remarkable recovery after vitamin D treatment. Can J Neurol Sci. 2009;36(3):336–9.

61. Girgis CM, Brennan-Speranza TC. Vitamin D and Skeletal Muscle: Current Concepts From Preclinical Studies. JBMR Plus. 2021;5(12):e10575.

62. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1448–52.

63. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. Endocr Rev. 2013;34(1):33–83.

64. Bouillon R, Gielen E, Vanderschueren D. Vitamin D receptor and vitamin D action in muscle. Endocrinology. 2014;155(9):3210–3.

65. Pike JW. Closing in on Vitamin D Action in Skeletal Muscle: Early Activity in Muscle Stem Cells? Endocrinology. 2016;157(1):48–51.

66. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Mokbel N, Cheng K, Gunton JE. Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells. Endocrinology. 2014;155(2):347–57.

67. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. J Bone Miner Res. 2004;19(2):265–9.

68. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2980–5.

69. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(6):2058–65.

70. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5766–72.

71. Flicker L, Mead K, MacInnis RJ, Nowson C, Scherer S, Stein MS, et al. Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. J Am Geriatr Soc. 2003;51(11):1533–8.

72. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res. 2003;18(2):343–51.

73. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. Osteoporos Int. 2009;20(2):315–22.

74. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Poloni PF, Schmitt EB, Almeida-Filho B, et al. Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Menopause. 2016;23(3):267–74.

75. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA, Jr., et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(6):438–47.

76. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2016;176(2):175–83.

77. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;1 73:317–22.

78. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj. 2009;339:b3692.

79. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2010;153(12):815–25.

80. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(7):573–80.

81. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:Cd005465.

82. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(9):Cd007146.

83. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4336–45.

2.3.2 Vitamin D in imunski sistem

Alojz Ihan

Kako vitamin D vpliva na imunski sistem?

Vitamin D je maščobotopen vitamin, ki s pomočjo svojih jedrnih receptorjev vitamina D (VDR, receptor vitamina D) in NR1 I (poddružina jedrnih receptorjev 1, skupine 1) uravnava ekspresijo različnih, predvsem inducibilnih in hormonsko uravnanih genov v številnih celicah in tkivih. Transkriptomske analize kažejo, da so med celicami, katerih transkripcijo pomembno uravnava biološko aktivna oblika vitamina D_3 ($(1,25(OH)_2D_3$), tudi imunske celice, zlasti makrofagi (1).

Količina vitamina D_3 vpliva na transkripcijsko aktivnost številnih makrofagnih molekul, ki uravnavajo imunski in vnetni odziv: ACVRL1, CAMP, CD14, CD93, CEBPB, FN1, MAPK13, NINJ1, LILRB4, TREM1. Omenjene molekule imajo vpliv na uravnavanje akutnega odziva na okužbe, na uravnavanje limfocitnega odziva s strani makrofagnih celic, v zvezi s tem so te molekule povezane tudi s tveganjem za nastanek avtoimunskih bolezni in alergij (2). Vitamin D sodeluje tudi pri uravnavanju adaptivne imunosti, saj limfociti B in T izražajo veliko število VDR (3).

Vitamin D zavira izločanje provnetnih citokinov IL-6 ali TNFα v monocitih. Ti učinki so posledica zaviranja P-38 MAP-kinaze (podrazred mitogensko aktivirane proteinske kinaze) kot odziva na provnetne citokine. Poleg tega je povezava med signalno potjo VDR/RXR in MAP-kinaze v smislu aktivacije ali inhibicije (4). Kompleks VDR/RXR se lahko veže tudi na druge molekule, ki sodelujejo v procesu transkripcije, kot sta glukokortikoidni receptor (GCR) in NF-κB.

VDR, vezan na vitamin D, postane aktiven in tako zaviralno deluje na NF-κB, zato deluje vitamin D protivnetno. Poleg tega nekatere študije kažejo, da protivnetna vloga vitamina D poteka tudi z zaviranjem specifičnih provnetnih citokinov celic Th1, kot so TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-2 in IL-17 (5). Vitamin D poveča koncentracijo citokinov IL-10, IL-4 in IL-5, kar je posledica povečanja aktivnosti celic Th2. Hkrati lahko povzroči večjo aktivnost celic Treg in zmanjšanje števila celic Th17 (6).

Vitamin D in okužbe

Vitamin D pomembno vpliva na obrambo pljuč pred mikrobnimi patogeni. To je posledica aktivacije izražanja protimikrobnih peptidov v monocitih, epitelijskih celicah, ki obdajajo dihalne poti, monocitih, nevtrofilcih in celicah NK. Nižje ravni vitamina D v serumu so povezane z večjim tveganjem za okužbe, dodajanje vitamina D pa povzroči zmanjšanje akutnih okužb dihal (7).

Pomanjkanje vitamina D je pogostejše v višjih starostnih skupinah, pri kadilcih, tistih s prekomerno telesno maso, pri kroničnih bolnikih, kot so sladkorni bolniki, bolniki s povišanim krvnim tlakom, z različnimi gastroenterološkimi boleznimi, kot so celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen, bolniki s kroničnim pankreatitisom, z jetrno cirozo in številnih drugih. Vse te skupine, ki imajo visoko incidenco pomanjkanja vitamina D, večinoma sovpadajo s skupinami z visokim tveganjem za hujši potek okužb (8, 9).

Pomanjkanje vitamina D povečuje tveganje za težji potek virusnih okužb. Več randomiziranih dvojno slepih interventnih študij in metaanaliz nadomeščanja vitamina D je pokazalo manjše pojavljanje in krajše trajanje akutnih virusnih okužb dihal v skupinah, ki jim je ob začetku raziskave primanjkovalo vitamina D in so ga med

raziskavami prejemale. Študije so pokazale, da višje koncentracije 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) znižajo replikacijo virusa influence, hepatitisa B in C, denge, herpesvirusa, virusa človeške imunske pomanjkljivosti (*angl.* human immunodeficiency virus – HIV) in respiratornega sincicijskega virusa (RSV) (8, 10).

Vitamin D je po eni strani potreben za ustrezno ekspresijo proteinov, ki tvorijo medcelične stike epitelijskih tkiv – tesne stike, presledkovne stike in prileţne stike. Pomanjkanje vitamina D povzroči zmanjšano funkcijo sluzničnih barier in s tem povečano invazivnost mikroorganizmov. Ob zadostni količini vitamina D se ob virusni okužbi inducira več protimikrobnih peptidov v makrofagih, kot so humani katelicidini in defenzini. Katelicidini imajo neposredno protimikrobno delovanje zoper po Gramu pozitivne in po Gramu negativne bakterije, zoper viruse z ovojnico (takšen je tudi virus SARS-CoV-2), zoper viruse brez ovojnice in glive. Ti peptidi uničujejo membrane patogenov in nevtralizirajo njihove endotoksine. Katelicidini v mišjem modelu direktno zavrejo replikacijo virusa influence A in replikacijo rotavirusa (8).

Vitamin D omogoča tudi boljše razmnoževanje in protimikrobno delovanje limfocitov, s tem se zmanjšuje obremenitev tkiv z mikrobi, ki bi izzvali nespecifično tvorbo vnetnih citokinov, pri razširjeni okužbi pa citokinski vihar (sindrom sistemskega vnetnega odgovora (*angl.* systemic inflammatory response syndrome – SIRS)). Vitamin D zavira citokinske odzive, posredovane s pomočjo Th1 celic pomagalk, zlasti interlevkina 2 (IL-2) in interferona gama. Spodbuja pa tvorbo citokinov s pomočjo T celic pomagalk tipa Th2 (4, 11, 12).

Kadar so vrednosti vitamina D v serumu v zimskih mesecih prenizke, v hrani pa je vitamina D premalo, se priporoča vitamin D zlasti v obdobju okužb dihal nadomeščati. Še posebej so ogroženi stanovalci domov starejših občanov (DSO), posebna skupina z visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D pa so zaposleni v zdravstvu (10, 13).

Vitamin D in covid-19

V retrospektivni študiji, ki je zajemala 212 primerov laboratorijsko potrjene okužbe z virusom SARS-CoV-2, so ugotavljali povezavo med serumskimi nivoji 25(OH)D in kliničnim izhodom okuženih. Od 212 primerov covida-19 je imela večina običajni klinični izid. Srednja vrednost serumskega 25(OH)D je bila 23,8 ng/mL (raven 25(OH)D v serumu je bila v kritičnih primerih najnižja, najvišja pa pri primerih z blagim potekom okužbe). Večina okuženih ni imela zadostnih nivojev vitamina D. Status vitamina D je bil statistično pomembno povezan s kliničnim izidom. Za vsako povečanje standardnega odstopanja v serumu 25(OH)D so bile možnosti za blažji klinični izid namesto hudega izida približno 7,94-kratne (OR = 0,126, $p < 0,001$), verjetnost blagega kliničnega izhoda in ne kritičnega je bila približno 19,61-kratna (ALI = 0,051, $p < 0,001$). Rezultati kažejo, da bi zvišanje ravni 25(OH)D v telesu lahko izboljšalo klinični izid ali ublažilo najhujše (kritične do hudo kritične) izide, medtem ko bi lahko znižane ravni 25(OH)D v telesu poslabšale klinični izid (14, 15, 16).

Vitamin D in avtoimunske bolezni

Pomanjkanje vitamina D ali oslabljeno delovanje encimov, potrebnih za njegovo delovanje, vpliva na pojav in resnost nekaterih avtoimunskih bolezni, zlasti kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). Verjetno je dodajanje vitamina D koristno pri podpornem zdravljenju KVČB. Povišane ravni vitamina D so povezane z višjimi serumskimi koncentracijami katelicidina in zmanjšanjem vnetja pri bolnikih z ulceroznim kolitisom (17). V študiji, ki so jo izvedli Brandvayman in drugi (18), niso ugotovili pomembne povezave med nizko ravnjo vitamina D in sezonskimi vzorci pojava bolezni pri otrocih, vendar so v primeru zagonov bolezni pogostejše pojavljanje opazili junija in manjše aprila ($p = 0,016$), pri čemer je bila raven vitamina D bistveno nižja v primerjavi s tistimi, ki so jih testirali med remisijo. Nizke ravni 25(OH)D so povezane z večjo pogostostjo aktivne bolezni. Pomembno je, da so nizke ravni vitamina D opažali celo pri bolnikih s KVČB v klinični remisiji. To je lahko posledica vpliva zdravil na absorpcijo mikrohranil; glukokortikoidi, na primer, zmanjšajo absorpcijo in uporabo kalcija, cinka in fosforja

ter spremenijo presnovo vitamina D. Nizke ali neustrezne ravni vitamina D so pri tej skupini oseb povezane tudi s povečano potrebo po hospitalizaciji in operaciji (19).

Dodajanje vitamina D pri bolnikih s KVČB je lahko ogroženo zaradi malabsorpcije, zato so za doseganje optimalnih serumskih vrednosti običajno potrebni veliki odmerki vitamina D. Vendar se o optimalni strategiji odmerjanja za zdravljenje pomanjkanja vitamina D in ohranjanje ustreznosti pri bolnikih s KVČB še vedno razpravlja. Pri pediatričnih bolnikih s KVČB je bilo ugotovljeno, da je 2000 mednarodnih enot (IE)/dan vitamina D_3 učinkovitejše od 400 IE/dan. Peroralni odmerki 2000 IE/dan vitamina D_3 in 50.000 IE/teden vitamina D_2 za 6 tednov so bili boljši od 2000 IE/dan vitamina D_2 pri povečanju koncentracije 25(OH)D v krvi pri bolnikih s KVČB s pomanjkanjem vitamina D (17, 18).

V pet let trajajoči randomizirani študiji VITAL, ki je zajela 25.871 udeležencev, so Hahn in sodelavci (19) spremljali pojavljanje avtoimunskih bolezni v skupini, ki je jemala vitamin D (2000 IE/dan) in v skupini, ki je jemala placebo. Skupina z dodajanjem vitamina D je v petletnem obdobju imela za 22 odstotkov manjše pojavljanje avtoimunskih bolezni. Učinek na zmanjšanje pojavnosti avtoimunskih bolezni se je povečeval s trajanjem jemanja vitamina D, bolj izrazit je bil tudi pri ljudeh z nižjim indeksom telesne mase (ITM). Čeprav avtorji niso opredelili mehanizmov vplivanja vitamina D na imunski sistem, pa rezultati študije kažejo, da je skrb za primerno raven vitamina D hkrati tudi učinkovita preventiva pred avtoimunskimi boleznimi.

Zaključek

Primerne količine vitamina D so potrebne predvsem za primerno uravnavanje imunskega odzivanja in vnetja. Pomanjkanje vitamina D poveča tveganje za nastanek avtoimunskih bolezni in alergij. Poveča se tudi tveganje za razvoj škodljivih vnetnih odzivov (predolgotrajnih in preveč izraženih). Zaradi vloge vitamina D pri tvorbi medceličnih povezav epitelijskih tkiv, pomanjkanje vitamina D povzroči zmanjšano funkcijo sluzničnih barier in s tem povečano invazivnost mikroorganizmov. Pomanjkanje vitamina D ovira tudi limfocitno kontrolo virusnih okužb in s tem povečuje tveganje za težji potek virusnih okužb. Kadar so vrednosti vitamina D v serumu v zimskih mesecih prenizke, v hrani pa je vitamina D premalo, se priporoča vitamin D, zlasti v obdobju okužb dihal, nadomeščati. Še posebej so ogroženi stanovalci domov starejših občanov (DSO).

Literatura

1. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa M. Vitamin D: classic and novel actions. Ann Nutr Metab. 2018;72:87–95.
2. Ryan J, Anderson P, Morris H. Pleiotropic activities of vitamin D receptors – adequate activation for multiple health outcomes. Clin Biochem Rev. 2015;36:53.
3. Chen S, Sims G, Chen X, Gu Y, Chen S, Lipsky P. Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol. 2007;179:1634–47.
4. Zhang Y, Leung D, Richers B, Liu Y, Remigio L, Riches D, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. J Immunol. 2012;188:2127–35. doi: 10.4049/jimmunol.1102412.
5. Nonn L, Peng L, Feldman D, Peehl D. Inhibition of p38 by vitamin D reduces interleukin-6 production in normal prostate cells via mitogen-activated protein kinase phosphatase 5: implications for prostate cancer prevention by vitamin D. Cancer Res. 2006;66:4516–24.
6. Karin M, Lin A. NF-κB at the crossroads of life and death. Nat Immunol. 2002;3:221–7. doi: 10.1038/ni0302-221.
7. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol. 2010;10:482–96.
8. Gombart A. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. Future Microbiol. 2009;4:1151–65.

9. Wishart K, Maggini S, Wintergerst E. Vitamin D and immunity. In: Watson R. editor. Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults. Amsterdam: Elsevier; 2015; p. 253–63.

10. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, Greenberg L, Aloia J, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017;356:i6583.

11. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. Endocr Connect. 2019 Feb;8(2):R27–R43.

12. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. Nutrients 2020;12:988.

13. Watkins RR, Lemonovich TL, Salata RA. An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases. Can J Physiol Pharmacol. 2015 May;93(5):363–8.

14. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect. 2006 Dec;134(6):1129–40.

15. Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. medRxiv. doi: 10.1101/2020.04.08.20058578. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v4.

16. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018 Jan;175:125–35.

17. Guo Y, Zhang T, Wang Y, Liu R, Chang M, Wang X. Effects of oral vitamin D supplementation on inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Food & Function. 2021;12:7588–606.

18. Brandvayman Y, Rinawi F, Shamir R, Assa A. Associations of seasonal patterns and vitamin D levels with onset and flares of pediatric inflammatory bowel disease. Minerva Pediatr (Torino). 2021 Feb;73(1):42–9.

19. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. BMJ 2022;376:e066452.

2.3.3 Vitamin D in sladkorna bolezen

Darja Šmigoc Schweiger, Tadej Battelino

Vpliv vitamina D na sladkorno bolezen tipa 1

Uvod

Sladkorna bolezen tipa 1 (SBT1) je kronična avtoimunska bolezen, pri kateri imunski sistem napade in uniči beta celice, ki proizvajajo inzulin. Posledično telo več ne tvori lastnega inzulina, zato je potrebno njegovo doživljenjsko nadomeščanje za preživetje. Bolezen se večinoma pojavi pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih, lahko pa tudi kasneje v katerikoli starosti. Bolezen je multifaktorska z zaenkrat še nepojasnjeno etiologijo. Poleg genetskih dejavnikov na razvoj bolezni vpliva tudi okolje (1). V patofiziologiji bolezni imajo predvsem pomembno vlogo avtoreaktivni limfociti T in aktivacija vnetnega odziva s sproščanjem citokinov (2). S pomočjo določanja avtoimunskih protiteles proti beta celicam lahko bolezen prepoznamo več let preden se klinično izrazi (3).

Mehanizem delovanja vitamina D pri SBT1

Ker ima vitamin D imunomodulatoren učinek in ker je nizka raven 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) povezana z razvojem avtoimunskih bolezni, bi bil lahko udeležen v patogenezi SBT1 (4). Funkcionalni receptor za vitamin D (VDR) je bil identificiran v skoraj vseh celicah imunskega sistema, kar kaže na pomembno vlogo vitamina D pri regulaciji imunskega sistema. Z vezavo na VDR vitamin D uravnava tako pridobljeni kot naravni imunski odziv. Večina imunskih celic lahko z encimom 1 alfa hidroksilaza pod vplivom različnih sprožilcev proizvaja aktivno obliko vitamina D. Kalcitriol ($1,25(OH)_2D$) uravnava imunski odziv, spodbuja razvoj imunske tolerance in ima protivnetne učinke (5). VDR in 1 alfa hidroksilaza se izražata tudi v beta celicah trebušne slinavke (6, 7). Kalcitriol v beta celici tako zmanjša izražanje molekul poglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa I (MHC I) in s citokini sproženo apoptozo (8, 9). Predklinične raziskave so pokazale tudi vpliv na večje izločanje inzulina (10).

Epidemiološke raziskave vitamina D in SBT1

Nekatere epidemiološke študije so pokazale povezavo med vrednostjo 25(OH)D v nosečnosti in tveganjem za SBT1 pri potomcih (11). Tako je norveška raziskava pokazala, da so bile nižje vrednosti 25(OH)D v pozni nosečnosti povezane z večjim tveganjem za razvoj SBT1 do 15. leta pri potomcih. Po drugi strani pa finska raziskava ni pokazala povezave med koncentracijo 25(OH)D v prvem trimesečju nosečnosti in tveganjem za razvoj SBT1 pri potomcih (12). Pri novorojenčkih v Italijanski populaciji koncentracija 25(OH)D ni bila povezana s tveganjem za razvoj SBT1 do 10. leta. Signifikantna povezava je bila prisotna le pri podskupini otrok priseljencev, ki so sicer imeli v primerjavi s splošno populacijo tudi nižjo raven 25(OH)D (13). Skladno s temi rezultati tudi obsežna danska raziskava ni pokazala povezave med ravnijo 25(OH)D pri novorojenčkih in tveganjem za razvoj SBT1 kasneje v življenju (14).

Obsežna longitudinalna raziskava (*angl.* The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)) je spremljala vnos vitamina D in koncentracijo 25(OH)D pri otrocih z visokim tveganjem za razvoj SBT1. Od 1875 otrok jih je 123 razvilo avtoprotitelesa. Vnos vitamina D pa ni bil povezan z večjim tveganjem za razvoj avtoprotiteles. V longitudinalni analizi, ki je vključevala 401 otroka, od katerih jih je 85 razvilo avtoprotitelesa, status vitamina D, določen na osnovi meritev 25(OH)D, ni bil povezan z razvojem avtoprotiteles. Plazemski nivo 25(OH)D, kakor

tudi opredeljeno pomanjkanje vitamina D v starosti devet mesecev nista bila povezana z razvojem avtoprotiteles. Prav tako ni bilo povezave med vnosom vitamina D, koncentracijo 25(OH)D in razvojem SBT1 pri osebah s pozitivnimi avtoprotitelesi (15). Tudi prospektivna finska raziskava, v kateri so se zbirali vzorci za določitev 25(OH)D od tretjega meseca dalje, ni pokazala vpliva koncentracije 25(OH)D na razvoj avtoprotiteles in klinične SBT1 (16). Raven vitamina D ni bila povezana s progresom bolezni pri osebah s predsimptomatsko SBT1 (17).

Nasprotno pa je prospektivna raziskava TEDDY, ki je spremljala otroke s povečanim tveganjem za razvoj SBT1 pokazala povezavo med koncentracijo 25(OH)D in razvojem avtoprotiteles. Višje koncentracije 25(OH)D pri dojenčkih in kasneje v otroštvu so bile povezane z manjšim tveganjem za razvoj avtoprotiteles. Zadostna preskrbljenost z vitaminom D (> 50 nmol/L) je bila povezana z 31 % manjšim tveganjem za razvoj avtoprotiteles v primerjavi z nezadostno preskrbljenostjo (< 50 nmol/L). Zadostna preskrbljenost z vitaminom D v prvih mesecih po rojstvu pa je bila povezana s 40 % nižjim tveganjem za razvoj avtoprotiteles. Raziskava je pokazala tudi povezavo med polimorfizmom gena za VDR in koncentracijo 25(OH)D (18).

Prospektivna finska študija je pokazala, da je vnos vitamina D v odmerku 2000 IE dnevno v prvem letu življenja zmanjšal tveganje za SBT1 za 80 % v primerjavi z nižjim odmerkom (19). Obsežna norveška raziskava je na podlagi primerjave skupine 545 otrok, ki so razvili SBT1, in 1668 oseb iz kontrolne skupine pokazala, da je prejemanje ribjega olja kot pomembnega vira vitamina D in omega 3 maščobnih kislin v prvem letu življenja, zmanjšalo tveganje za razvoj SBT1. Po drugi strani pa nadomeščanje vitamina D z drugimi preparati ni imelo signifikantnega pozitivnega učinka. Vnos vitamina D z ribjim oljem je bil ocenjen na 400 IE na dan (20).

Metaanaliza petih opazovalnih študij je pokazala manjše tveganje za razvoj SBT1 pri dojenčkih, ki so prejemali vitamin D v primerjavi s tistimi, ki ga niso prejemali. Pokazal se je tudi trend k večjim učinkom uporabe višjih odmerkov in nadomeščanja v zgodnejši starosti (21). Obsežna metaanaliza osmih opazovalnih študij je pokazala, da nadomeščanje vitamina D pri dojenčkih zmanjša tveganje za razvoj SBT1, medtem ko nadomeščanje vitamina D v času nosečnosti ni pokazalo pozitivnega učinka na preprečevanje SBT1. Na podlagi analize pa ni bilo mogoče opredeliti optimalnega trajanja nadomeščanja in potrebnega odmerka vitamina D (22).

Interventne raziskave vpliva vitamina D na nastanek SBT1

Randomizirani klinični raziskavi nista pokazali boljšega delovanja beta celic ob nadomeščanju kalcitriola pri novoodkriti SBT1. Tako dodajanje kalcitriola v odmerku 0,25 mcg na dan ni imelo pozitivnega učinka na funkcijo beta celic pri mladih odraslih z novoodkrito SBT1 (23). Prav tako ni bilo pozitivnega učinka nadomeščanja kalcitriola v odmerku 0,25 mcg na dan pri osebah z novoodkrito SBT1, starih od 11 do 35 let, na funkcijo beta celic, glikiran hemoglobin (HbA1c) in porabo inzulina (24).

Predklinične raziskave kažejo, da bi vitamin D lahko igral pomembno vlogo v patogenezi SBT1.

Povzetek

Medtem ko je več opazovalnih študij pokazalo, da nadomeščanje vitamina D predvsem v prvem letu starosti zmanjša tveganje za razvoj SBT1, je dokazov iz intervencijskih randomiziranih kliničnih raziskav malo. Nedorečen ostaja tudi potreben odmerek vitamina D in trajanja nadomeščanja za preprečevanje razvoja SBT1.

Vpliv vitamina D na sladkorno bolezen tipa 2

Mehanizem delovanja vitamina D pri SBT2

Predklinične raziskave so pokazale, da je vitamin D vpleten v patogenezo sladkorne bolezni tipa 2 (SBT2), za katero je značilna predvsem inzulinska rezistenca, ki ji sledita moteno izločanje inzulina in izguba mase beta celic zaradi apoptoze, skozi različne mehanizme: motnje v vzdrževanju ustreznih koncentracij kalcija lahko zmanjšajo defosforilizacijo glukoznega transporterja 4 (GLUT4), s čimer je okrnjen transport glukoze; z regulacijo pretoka kalcija skozi kalcijeve kanalčke beta celic kalcitriol uravnava izločanje inzulina; izboljša delovanje beta celic s pomočjo zmanjšane aktivnosti reninskega-angiotenzinskega sistema; z večjim izražanjem receptorjev za inzulin in aktivacije receptorja PPAR-delta (*angl.* peroxisome proliferator-activated receptor-delta), ki uravnava presnovo maščobnih kislin v maščevju in skeletni mišici, poveča občutljivost za inzulin; ublaži z inzulinsko rezistenco povezano kronično vnetje; s stimulacijo sinteze vezavnega proteina za kalcij, kalbidina, preprečuje apoptozo beta celic (25).

Epidemiološke raziskave vitamina D in SBT2

Več opazovalnih raziskav je pokazalo povezavo med statusom vitamina D in tveganjem za razvoj SBT2. Obsežna prospektivna raziskava, ki je spremljala 9841 udeležencev v splošni populaciji, je pokazala večje tveganje za razvoj SBT2 pri skupini z ravnijo 25(OH)D v spodnjem kvartilu (pod 12 nmol/L) v primerjavi s tistimi v zgornjem kvartilu (nad 50 nmol/L) (26). Skladno s temi rezultati je tudi avstralska raziskava pokazala obratno sorazmerno povezavo med statusom vitamina D in tveganjem za razvoj SBT2 (27). V prospektivni raziskavi, ki je spremljala kohorto 903 odraslih skozi obdobje dvanajst let, so bile višje koncentracije 25(OH)D (> 75 nmol/L) povezane z manjšim tveganjem za razvoj SBT2. Prav tako je bil ugotovljen obratno sorazmerni trend med serumsko koncentracijo 25(OH)D in tveganjem za SBT2, medtem ko je bil obratno sorazmerni trend koncentracije 25(OH)D z razvojem prediabetesa nesignifikanten (28). V presečni raziskavi na skupini žensk s postmenopavzno osteoporozo je bila raven 25(OH)D obratno sorazmerna s kazalci inzulinske rezistence. Pozitivni učinki na inzulinsko rezistenco so bili izraženi pri vrednostih 25(OH)D nad 112 nmol/L (29). Po drugi strani je podobna presečna raziskava pokazala povezavo med ravnijo 25(OH)D in inzulinsko rezistenco le pri ženskah s pomanjkanjem vitamina D (30). Nekatere raziskave pa niso pokazale pozitivnih učinkov vitamina D na zmanjšanje inzulinske rezistence (31) in tveganja za razvoj SBT2 (32).

Metaanaliza opazovalnih študij je pokazala povezavo med pomanjkanjem vitamina D in inzulinsko rezistenco tako pri zdravih osebah kot pri osebah s SBT2 (33). Druga metaanaliza pa je pokazala, da je porast plazemske koncentracije 25(OH)D za 25 nmol/L povezan z 12 % manjšim tveganjem za razvoj SBT2 in 11 % manjšim tveganjem za razvoj tako SBT2 kot prediabetesa (34).

Interventne raziskave vpliva vitamina D na nastanek SBT2

Randomizirane klinične raziskave so skušale oceniti vpliv nadomeščanja vitamina D na razvoj SBT2. Nadomeščanje v odmerku 5000 IE dnevno šest mesecev pri osebah z visokim tveganjem za razvoj SBT2 je pokazalo ugoden učinek na občutljivost na inzulin in funkcijo beta celic. Povprečna raven 25(OH)D je bila 127,6 ± 26,36 nmol/L v skupini, ki je prejemala vitamin D, in 51,8 ± 1,5 nmol/L v skupini, ki je prejemala placebo (35). Pri osebah s SBT2 in pridruženim pomanjkanjem vitamina D je nadomeščanje 50.000 IE na teden v trajanju osmih tednov zmanjšalo HbA1c in povečalo raven proteinov sirtuina 1 ter irisina, ki sta povezana z manjšo rezistenco za inzulin (36). Prav tako je pri osebah s SBT2 in pridruženo ishemično boleznijo srca dodajanje 50.000 IE vitamina D na dva tedna in omega 3 maščobnih kislin v skupnem trajanju šestih mesecev znižalo glukozo na tešče in povečalo občutljivost za inzulin (37). Nekatere klinične randomizirane raziskave pa niso pokazale statistično pomembnega učinka vitamina D na pojav SBT2. V randomizrani dvojno slepi s placebom kontrolirani

raziskavi so preiskovanci s prediabetesom in suboptimalnim statusom vitamina D (pod 50 nmol/L) prejemali 3000 IE vitamina D dnevno skupno 26 tednov. Po nadomeščanju se je status vitamina D v skupini, ki je prejela vitamin D, bistveno izboljšal (70,5 nmol/L) za razliko od skupine, ki je prejela placebo (35,3 nmol/L). Med skupinama ni bilo signifikantno pomembne razlike v pokazateljih inzulinske rezistence in funkcije beta celic (38). Nadomeščanje vitamina D v odmerku 20.000 IE na teden skupno dvanajst tednov pri zdravih moških z ravnijo 25(OH)D pod 75 nmol/L pa je pokazalo celo negativen učinek na občutljivost za inzulin, pri tistih s pomanjkanjem vitamina D (pod 50 nmol/L) pa neugoden učinek na centralno debelost in sestavo telesa (39). V randomizirani kontrolirani raziskavi so spremljali kazalce inzulinske rezistence (HOMA), kronično vnetje, nevro-hormonsko aktivnost in lipide pred in po šestih mesecih nadomeščanja vitamina D v nizkem (400 IE na dan) in visokem (4000 IE na dan) odmerku. Nadomeščanje vitamina D v visokem odmerku ni pokazalo ugodnejšega učinka na opazovane biološke označevalce (40). V obsežni randomizirani klinični raziskavi, ki je vključevala 2423 odraslih z visokim tveganjem za razvoj SBT2 (vsaj dva pozitivna glikemična kriterija za prediabetes), je polovica preiskovancev prejemala 4000 IE vitamina D in druga polovica placebo. Povprečna raven vitamina D je bila 62,4 nmol/L, 78,3 % preiskovancev pa je imelo raven enako ali večjo kot 50 nmol/L, brez signifikantnih razlik med skupinama v izhodišču. Po 24 mesecih je bil povprečen nivo vitamina D v skupini, ki je prejemala vitamin D, 135 nmol/L in v skupini, ki je prejemala placebo, 72 nmol/L. Kljub visoki ravni vitamina D v povprečnem času sledenja 2,5 let je prišlo le do nesignifikantnega 12-odstotnega znižanja tveganja za SBT2 v skupini, ki je prejemala vitamin D. Pomanjkljivost raziskave je bila, da skupina, ki je prejemala placebo, ni imela pomanjkanja vitamina D (41). Sekundarna analiza je pokazala zmerno signifikantno znižanje tveganja za SBT2 v podskupini ljudi z indeksom telesne mase (BMI) pod 30 kg/m^2, pomanjkanjem vitamina D v izhodišču, adherenco pri zdravljenju ali serumsko koncentracijo 25(OH)D nad 100 nmol/L v času celotne študije in še večji učinek, če so dosegli raven nad 125 nmol/L (42, 43). Nesignifikantni učinek nadomeščanja vitamina D pri skupini z BMI nad 30 kg/m^2 bi tako lahko pripisali prenizkemu odmerku, saj potrebujejo osebe z debelostjo od 2- do 3-krat višji odmerek vitamina D za doseganje enake koncentracijo 25(OH)D kot osebe z nižjim BMI (44).

Metaanaliza, ki je vključevala 47 randomiziranih kliničnih raziskav s posamezniki brez SBT2, ki so v povprečju 4 mesece prejemali 4000 IE vitamina D dnevno, je pokazala ob zvišanju ravni 25(OH)D za 40 nmol/L ugoden učinek nadomeščanja vitamina D na znižanje glukoze na tešče in inzulinske rezistence. Ob tem pa ni bilo pomembnega učinka na izločanje inzulina in delovanje beta celic. Prav tako ni nadomeščanje vitamina D znižalo tveganja za pojav SBT2 v primerjavi s placebom (45). V metaanalizi osmih randomiziranih kliničnih raziskav s 4896 preiskovanci je nadomeščanje vitamina D zmanjšalo tveganje za razvoj SBT2 le pri preiskovancih brez debelosti (RR 0,73). Nadomeščanje vitamina D je signifikantno povečalo prehod iz prediabetesa v normoglikemijo (RR 1,48) (46). Prav tako je v drugi metaanalizi nadomeščanje v odmerku vsaj 1000 IE vitamina D dnevno zmanjšalo tveganje za razvoj SBT2 v primerjavi s placebom (47). Metaanaliza 28 randomiziranih kliničnih raziskav s 3848 udeleženci je pokazala, da nadomeščanje vitamina D izboljša občutljivost za inzulin (HOMA) in glikemično urejenost (HbA1c). Serumske koncentracije 25(OH)D_3 nad 86 nmol/L pa so bile dosežene z nadomeščanjem v povprečju s 3500 IE vitamina D na dan (48).

Metaanaliza treh randomiziranih kliničnih raziskav, ki je zajela individualne podatke odraslih oseb s pre-diabetesom (skupno 4190 udeležencev) je pokazala 15 % manjše tveganje za razvoj sladkorne bolezni po v povprečju treh letih sledenja z nadomeščanjem vitamina D v primerjavi s placebom (49). Tudi rezultati samih RCT, ki so potekale na Norveškem (50), v ZDA (41) in na Japonskem (51), so bili med seboj zelo podobni, saj je bilo tveganje zmanjšano za 10 % (50), 12 % (41) in 13 % (51). Uporabljeni odmerki so bili 10.000 IE (50) vitamina D na teden in 4000 IE vitamina D (41) na dan. Raziskava, ki je potekala na Japonskem, je uporabila analog aktivne oblike vitamina D, eldekalcitol v odmerku 0,75 mcg na dan (51). Rezultati metaanalize so pokazali, da je bilo tveganje za 76 % manjše v skupini, ki je imela koncentracije 25(OH)D nad 125 nmol/L v primerjavi s tistimi med 50 in 75 nmol/L. Dodajanje vitamina D je pri 30 % udeležencev odpravilo prediabetično stanje. 15-odstotno zmanjšanje tveganja za prehod prediabetesa v diabetes se ne zdi velik dosežek, vendar ekstrapolirano na celotno populacijo oseb s prediabetesom predstavlja več kot 10 milijonov ljudi (49).

Povzetek

Medtem ko je večina opazovalnih študij pokazala povezavo med ravnijo 25(OH)D in večjim tveganjem za razvoj SBT2, številne intervencijske raziskave niso pokazale pozitivnega učinka nadomeščanja vitamina D. Analize posameznih podskupin so pokazale boljši učinek nadomeščanja pri osebah z izhodiščnim pomanjkanjem vitamina D, doseženo serumsko koncentracijo nad 100 nmol/L in BMI pod 30 kg/m^2. Pri osebah z BMI nad 30 kg/m^2 bi bili najverjetneje potrebni od 2- do 3-krat višji odmerki vitamina D za doseganje enakega učinka. Pri osebah s prediabetesom je bilo za znižanje tveganja za razvoj SBT2 potrebno jemanje odmerkov vitamina D v povprečju 4000 IE dnevno, kar je zgornji priporočeni dnevni vnos vitamina D. Prav tako je bilo preprečevanje SBT2 bolj uspešno v območju koncentracij 25(OH)D med 125 in 150 nmol/L. Zaenkrat še ni v zadostni meri na voljo longitudinalnih podatkov iz opazovalnih študij, ki bi omogočili oceno varnosti uporabe višjih odmerkov vitamina D, ki so potrebni za zmanjšanje tveganja za razvoj SBT2.

Literatura

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014;383(9911):69–82.
2. Peakman M. Immunological pathways to β-cell damage in Type 1 diabetes. Diabet Med. 2013;30(2):147–54.
3. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. Jama. 2013;309(23):2473–9.
4. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. J Autoimmun. 2017;85:78–97.
5. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. Nutrients. 2019;11(9).
6. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;89–90(1–5):121–5.
7. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. Am J Physiol. 1994;267(3 Pt 1):E356–60.
8. Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, Moerman E, Sacchetti P, Lukowiak B, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. Endocrinology. 2002;143(12):4809–19.
9. Riachy R, Vandewalle B, Belaich S, Kerr-Conte J, Gmyr V, Zerimech F, et al. Beneficial effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on cytokine-treated human pancreatic islets. J Endocrinol. 2001;169(1):161–8.
10. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. Int J Endocrinol. 2010;2010:351385.
11. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. Diabetes. 2012;61(1):175–8.
12. Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, Harjutsalo V, Koskela P, Surcel HM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. Diabetologia. 2012;55(5):1291–4.
13. Cadario F, Savastio S, Pagliardini V, Bagnati M, Vidali M, Cerutti F, et al. Vitamin D levels at birth and risk of type 1 diabetes in childhood: a case-control study. Acta Diabetol. 2015;52(6):1077–81.
14. Jacobsen R, Thorsen SU, Cohen AS, Lundqvist M, Frederiksen P, Pipper CB, et al. Neonatal vitamin D status is not associated with later risk of type 1 diabetes: results from two large Danish population-based studies. Diabetologia. 2016;59(9):1871–81.
15. Simpson M, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffman M, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). Diabetologia. 2011;54(11):2779–88.

16. Mäkinen M, Mykkänen J, Koskinen M, Simell V, Veijola R, Hyöty H, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):723–9.

17. Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S, Warncke K, Krasmann M, Winkler C, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. Diabetologia. 2014;57(5):902–8.

18. Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, Erlund I, Uusitalo U, Yang J, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Islet Autoimmunity. Diabetes. 2018;67(1):146–54.

19. 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;358(9292):1500–3.

20. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. Am J Clin Nutr. 2003;78(6):1128–34.

21. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2008;93(6):512–7.

22. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrients. 2013;5(9):3551–62.

23. Walter M, Kaupper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No effect of the 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. Diabetes Care. 2010;33(7):1443–8.

24. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, Di Stasio E, Maggi D, Manfrini S, et al. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial. Diabetes Care. 2010;33(9):1962–3.

25. Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. Nutrients. 2021;13(10).

26. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. Clin Chem. 2013;59(2):381–91.

27. Heath AK, Williamson EJ, Hodge AM, Ebeling PR, Eyles DW, Kvaskoff D, et al. Vitamin D status and the risk of type 2 diabetes: The Melbourne Collaborative Cohort Study. Diabetes Res Clin Pract. 2019;149:179–87.

28. Park SK, Garland CF, Gorham ED, BuDoff L, Barrett-Connor E. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of type 2 diabetes and pre-diabetes: 12-year cohort study. PLoS One. 2018;13(4):e0193070.

29. Ávila-Rubio V, García-Fontana B, Novo-Rodríguez C, Cantero-Hinojosa J, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Higher Levels of Serum 25-Hydroxyvitamin D Are Related to Improved Glucose Homeostasis in Women with Postmenopausal Osteoporosis. J Womens Health (Larchmt). 2018;27(8):1007–15.

30. Chen X, Chu C, Doebis C, von Baehr V, Hocher B. Sex-Dependent Association of Vitamin D With Insulin Resistance in Humans. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(9):e3739–e47.

31. Wang N, Wang C, Chen X, Wan H, Chen Y, Chen C, et al. Vitamin D, prediabetes and type 2 diabetes: bidirectional Mendelian randomization analysis. Eur J Nutr. 2020;59(4):1379–88.

32. Zheng JS, Imamura F, Sharp SJ, van der Schouw YT, Sluijs I, Gundersen TE, et al. Association of Plasma Vitamin D Metabolites With Incident Type 2 Diabetes: EPIC-InterAct Case-Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(4):1293–303.

33. Rafiq S, Jeppesen PB. Insulin Resistance Is Inversely Associated with the Status of Vitamin D in Both Diabetic and Non-Diabetic Populations. Nutrients. 2021;13(6).

34. Mohammadi S, Hajhashemy Z, Saneei P. Serum vitamin D levels in relation to type-2 diabetes and prediabetes in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021:1–21.

35. Lemieux P, Weisnagel SJ, Caron AZ, Julien AS, Morisset AS, Carreau AM, et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol. 2019;181(3):287–99.

36. Safarpour P, Daneshi-Maskooni M, Vafa M, Nourbakhsh M, Janani L, Maddah M, et al. Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2

diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. BMC Fam Pract. 2020;21(1):26.

37. Talari HR, Najafi V, Raygan F, Mirhosseini N, Ostadmohammadi V, Amirani E, et al. Long-term vitamin D and high-dose n-3 fatty acids' supplementation improve markers of cardiometabolic risk in type 2 diabetic patients with CHD. Br J Nutr. 2019;122(4):423–30.

38. Wallace HJ, Holmes L, Ennis CN, Cardwell CR, Woodside JV, Young IS, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on insulin resistance and β-cell function in prediabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2019;110(5):1138–47.

39. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Pilz S, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Body Composition and Metabolic Risk Factors in Men: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2019;11(8).

40. Miao J, Bachmann KN, Huang S, Su YR, Dusek J, Newton-Cheh C, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Glycemic Biomarkers. J Am Heart Assoc. 2021;10(10):e017727.

41. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(6):520–30.

42. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES, et al. Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. Diabetes Care. 2020;43(12):2916–22.

43. Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, Dawson-Hughes B. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):3721–33.

44. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. PLoS One. 2014;9(11):e111265.

45. Tang H, Li D, Li Y, Zhang X, Song Y, Li X. Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose and Insulin Homeostasis and Incident Diabetes among Nondiabetic Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Int J Endocrinol. 2018;2018:7908764.

46. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2020;43(7):1650–8.

47. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8).

48. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. J Endocr Soc. 2018;2(7):687–709.

49. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. Ann Intern Med. 2023.

50. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Schirmer H, Joakimsen RM, Njølstad I, et al. Vitamin D 20,000 IU per Week for Five Years Does Not Prevent Progression From Prediabetes to Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1647–55.

51. Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, Inazu T, Kasagi F, Kawahara C, et al. Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. Bmj. 2022;377:e066222.

2.3.4 Vitamin D in živčevje

Alenka Horvat Ledinek

Vpliv vitamina D na razvoj in delovanje živčevja

Osnovna funkcija vitamina D je natančno uravnavanje homeostaze kalcija, danes pa imamo čedalje več podatkov o njegovem zunajskeletnem delovanju.

Receptorji za vitamin D in encim 1 alfa hidroksilaza, odgovoren za tvorbo vitamina D v možganih, se nahajajo v možganski skorji, talamusu, hipokampusu, črni substanci in amigdalnem telesu (1).

Vitamin D nadzoruje ekspresijo številnih proteinov, ki sodelujejo v plastičnosti sinaps (2).

Raziskave na živalskih modelih so pokazale, da materino pomanjkanje vitamina D povzroča dolgotrajne spremembe v strukturi in funkciji možganov, kar vpliva na proces učenja in pomnjenja pri potomcih (3).

In vitro raziskave so pokazale, da vitamin D sodeluje v diferenciaciji dopaminergičnih živčnih celic in ekspresiji encima, ki sodeluje v sintezi dopamina (4).

Vitamin D ima tudi nevroprotektivni učinek, saj preprečuje toksično poškodbo živčne celice, zaradi nenadnega povečanja citoplazmatskega kalcija. Nadalje vitamin D deluje protivnetno, saj zavira nastajanje protivnetnih citokinov, aktivacijo mikroglije in zavira inducibilni encim za sintezo dušikovega oksida, ki nastaja med ishemijo in pri nevrodegenerativnih boleznih (5).

Prav tako uravnava živčni rastni faktor in tako ščiti živčne celice pred toksičnostjo glutamata.

Vitamin D pomembno pomaga pri delovanju možganov in prispeva k fiziologiji prenosa in povezljivosti znotraj velikega števila nevronskih povezav. Motivacija in motorične funkcije so odvisne od dopaminergičnih povezav, na katere močno vpliva vitamin D. Prekomerna ekspresija receptorja za vitamin D (VDR) v striatumu miši je bila povezana s povečano motivacijo za telesno dejavnost in od nagrad odvisnega vedenja. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da vitamin D obnavlja dopaminergične motorične poti (6).

Prisotnost receptorjev za vitamin D v limbičnih strukturah je nakazala povezavo vitamina D z uravnavanjem razpoloženja in čustvenega vedenja (7). Učinki vitamina D na kognicijo temeljijo na več mehanizmih, modulaciji oksidativnega stresa, homeostazi kalcija in sintezi različnih prenašalcev (1, 8).

Potrebno je tudi omeniti, da aktivni presnovek vitamina D deluje z vezavo na receptor za vitamin D (VDR), ki se nahaja v monocitih, dendritičnih celicah, celicah B in celicah T. Aktivacija VDR spremeni prepisovanje in diferenciacijo imunskih celic, spreminja imunski odziv posredno in neposredno, z zmanjšanjem aktivacije provnetnih celic T z antigen predstavitvenimi celicami in neposredno z zaviranjem delitve celic T in B, diferenciacije celic B in tvorbe imunoglobulinov.

Nadomeščanje vitamina D tako zmanjša nastajanje provnetnih celic T pomagalk, pospeši se tvorba protivnetnih celic T, zavira T in B celično proliferacijo in izločanje imunoglobulinov.

O pomanjkanju vitamina D govorimo, kadar je koncentracija 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)vitamina D) v serumu nižja od 50 nmol/L, o zadostni ravni, če je vrednost med 50 in 75 nmol/L, optimalne vrednosti pa so nad 75 nmol/L.

Vitamin D in demenca

Alzheimerjeva bolezen (AD) je najpogostejši vzrok demence.

Nevropatološki procesi, ki se odvijajo pri nevrodegenerativnih boleznih, kot je Alzheimerjeva demenca (AD), so kopičenje amiloida, hiperfosforilacija proteina tau, oksidativni stres, mitohondrijska disfunkcija, citotoksični učinek kalcija in glutamata in seveda vnetje (9).

Znano je, da se v možganih bolnikov z AD nalagajo senilne lehe in nevrofibrilarne pentlje. Zaradi kopičenja senilnih leh in nevrofibrilarnih pentelj odmirajo živčne celice.

Klinično se kaže z motnjami spomina, mišljenja, orientacije, prepoznavanja, razumevanja, računskih in učnih sposobnosti ter govorjenja, izražanja in presoje.

Raziskave vitamina D in kognitivnih motenj, AD

Številne metaanalize, presečne raziskave kot tudi opazovalne prospektivne raziskave so pokazale povezavo med nizkimi vrednostmi vitamina D in kognitivnimi motnjami, tudi AD. Še več, metaanaliza serumskih vrednosti vitamina D v povezavi s kognitivnimi funkcijami je pokazala povezavo med nizkimi vrednostmi vitamina D in slabšimi izvršitvenimi funkcijami, kot so hitrost procesiranja informacije, in zelo šibko povezavo z motnjami na področju epizodičnega spomina (10, 11).

Dodajanje vitamina D in kognitivne motnje

Več raziskav je preiskovalo povezavo med nadomeščanjem vitamina D in kognitivnimi funkcijami pri starejših. Rezultati randomiziranih, kontroliranih raziskav niso dokazali vpliva nadomeščanja vitamina D na izboljšanje kognitivnih funkcij.

Prospektivna raziskava, ki je zajela bolnike s povprečno starostjo 86 let, ni dokazala izboljšanja v kognitivnih funkcijah ob dodatku vitamina D 50.000 IE trikrat/teden štiri tedne (12). Nasprotno pa so rezultati druge raziskave, ki je zajela bolnike v starosti 80 let in so prejemali 800 IE vitamina D na dan, pokazali izboljšanje kognitivnih funkcij, še posebej izvršitvenih funkcij, v času trajanja raziskave 16 mesecev (13).

Spet v drugi randomizirani raziskavi so ugotovili izboljšanje vidnega spomina z dodajanjem vitamina D 4000 IE na dan 18 mesecev, v primerjavi z nizkimi odmerki, 400 IE pri zdravi populaciji. Vpliva na druge domene kognitivnega funkcioniranja niso ugotavljali (14).

Rezultate raziskav o vplivu dodatka vitamina D na kognitivne funkcije in razvoj AD je zelo težko interpretirati, zaradi zelo različnih demografskih podatkov vključenih preiskovancev, majhnega števila preiskovancev kot tudi zelo različnih uporabljenih testov za oceno kognitivne funkcije.

Zaključek

Rezultati presečnih raziskav so pokazali nižje vrednosti vitamina D pri posameznikih s kognitivnimi motnjami in AD. Nekaj longitudinalnih raziskav je pokazalo, da je nizka vrednost vitamina D povezana s povečanim tveganjem za kognitivni upad in nastankom demence, spet druge z večjim vzorcem in trajanjem 20 let takšne povezave niso našle.

Prav tako ni jasnega odgovora, ali ima dodajanje vitamina D vpliv na izboljšanje kognitivnega funkcioniranja.

Parkinsonova bolezen

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična in progresivna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilen propad dopaminergičnih nevronov v substanci nigri.

Incidenca in prevalenca PB se s starostjo povečujeta, prisotna je pri 1 % populacije, starejše od 65 let. PB je redkejša pri ženskah kot pri moških, najverjetneje zaradi zaščitnega učinka ženskih spolnih hormonov.

PB klinično opredeljuje prisotnost bradikinezije v kombinaciji z vsaj še eno manifestacijo: mišična rigidnost, tremor v mirovanju ali posturalna nestabilnost.

Stanje preskrbljenosti z vitaminom D pri bolnikih s PB

Veliko število bazičnih kot tudi kliničnih raziskav je dokazalo povezavo hipovitaminoze vitamina D in PB, četudi so si podatki iz literature nasprotujoči.

V raziskavo DATATOP so bili vključeni bolniki z blago idiopatsko PB z blagimi simptomi bolezni, ki so jih spremljali v povprečju 18,9 mesecev (15). Pri bolnikih v času trajanja raziskave niso opazili pomembnega padca vitamina D v serumu. V drugi raziskavi, ki je zajela 300 bolnikov (100 bolnikov s PB, 100 bolnikov z AD in 100 zdravih preiskovancev), so pokazali večjo prevalenco hudega pomanjkanja vitamina D (serumska koncentracija nižja od 30 nml/L) pri bolnikih s PB, v primerjavi z zdravimi oziroma bolniki z AD (16).

Belgijska raziskava je bila usmerjena na dodajanje vitamina D pri bolnikih s PB in prišla do zaključka, da več kot polovica bolnikov nima zadostnega vnosa vitamina D, povprečni dnevni vnos je bil pod 400 IE kar pri 62,5 % moških in 40 % žensk (17).

Vitamin D in tveganje za PB

Veliko število raziskav je poročalo o povezavi med vitaminom D in tveganjem za PB, četudi so si bili rezultati včasih nasprotujoči.

Rezultati finske raziskave iz leta 2010, so pokazali, da so bile višje vrednosti serumskega vitamina D povezane z manjšim tveganjem za razvoj PB. Preiskovanci z vrednostmi serumskega 25(OH)D, večjimi od 50 nmol/L, so imeli za 65 % manjše tveganje za PB kot skupina s serumsko koncentracijo 25 nmol/L (18).

Vsekakor pa je potrebno omeniti tudi raziskavo Shrestha in sodelavcev, ki ni našla povezave med vitaminom D in incidenco PB (19). Do podobnih zaključkov so prišli v raziskavi PARS. Razloge za tako nasprotujoče si rezultate lahko iščemo v geografskem položaju, v navadah in telesni dejavnosti kot tudi v socio-ekonomskem položaju vključenih preiskovancev (20).

Vitamin D in potek bolezni

Rezultati raziskave DATATOP kot tudi rezultati oxfordske skupine niso pokazali povezave med serumskimi ravnmi vitamina D in napredovanjem bolezni, tako na motoričnem kot na nemotoričnem področju (15, 16).

Dodajanje vitamina D in PB

Bolniki s PB imajo zelo pogosto nižje serumske ravni vitamina D v primerjavi z ostalim prebivalstvom, najverjetneje zaradi nezadostnega vnosa.

Zelo malo raziskav je proučevalo vpliv dodajanja vitamina D na PB in napredovanje bolezni. Z randomizirano dvojno slepo pilotsko raziskavo niso dokazali vpliva dodajanja vitamina D (10.000 IE/dan) na ravnotežje (21).

Zaključek

Bolniki s PB imajo nižje vrednosti vitamina D v primerjavi z ostalimi starejšimi odraslimi.

Razlogi so v slabši gibljivosti, prehrani in izpostavljenosti soncu.

Nekatere raziskave so pokazale relativno povečano tveganje za nastanek PB pri vrednostih vitamina D pod 25 nmol/L. Ni zadostnih dokazov, da dodajanje vitamina D vpliva na potek bolezni, na motorične in nemotorične simptome bolezni.

Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je kronična, avtoimunska, vnetna in demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja (OŽ) neznane etiologije, za katero najpogosteje obolevajo ljudje med dvajsetim in štiridesetim letom starosti. Ženske zbolijo pogosteje kot moški. Natančen vzrok bolezni ni znan. Dejavnikov, ki vplivajo na obolevnost za MS, je več: zemljepisna širina, genetski dejavniki, spol, starost, rasa, virusi in preseljevanje.

Genetske preiskave na dvojčkih so pokazale, da dvojčki z nižjimi vrednostmi vitamina D pogosteje zbolijo za MS. Identificirali so dva gena, ki sta vezana na metabolizem vitamin D in sicer *CPY27B1*, ki kodira encim za sintezo vitamina D in pa *CPY24A1*, ki kodira encim za razgradnjo 1,25-dihidroksi vitamina D. Prisotnost genov je povezana s pojavom MS ne glede na druge okoljske dejavnike (22).

Povsem jasna je povezava med zemljepisno širino, mesecem rojstva, letnim časom, vitaminom D in pojavom MS.

Na Norveškem so ugotovili, da je uživanje olja iz jeter trsk zmanjšalo pojavnost MS, vendar le pri skupini, ki ga je uživala v mladosti (23). V raziskavi so uporabili odmerke vitamina D od 400 do 800 IE/dan.

Z raziskavo na bolnikih z optičnim nevritisom, kjer so uporabljali vitamin D v odmerku 50.000 IE/teden, so ugotovili manj lezij na magnetnoresonančnem slikanju (MR) možganov (24).

Kljub vsemu še ni dovolj dokazov o učinkovitosti visokih ali nizkih doz vitamina D v smislu preprečevanja oziroma zmanjšanja tveganja za pojavnost bolezni MS.

Zagoni bolezni in vitamin D

Murisova in sodelavci so ugotovili, da raven vitamina D vpliva na število zagonov bolezni, vendar le v skupini najmlajših in najstarejših bolnikov, kar si lahko razlagamo z imunomodulatornimi lastnostmi vitamina D (25).

Raziskava SOLAR je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava pri bolnikih z recidivno remitentno MS, s ciljem ugotoviti vpliv vitamina D v odmerku 14.000 IE/dan, na potek bolezni. Vsi bolniki so bili zdravljeni z interferonom beta 1b. Rezultati raziskave so pokazali, da so imeli bolniki, zdravljeni z vitaminom D, manjšo radiološko vidno aktivnost bolezni, ni pa bilo razlike v napredovanju bolezni ali letnemu številu zagonov bolezni med obema skupinama (26).

Ascheiro in sodelavci so v raziskavi BENEFIT pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom, zdravljenih z interferonom beta 1b, ugotovili, da so nizke serumske vrednosti vitamina D zgodaj v poteku bolezni dejavnik tveganja za večjo aktivnost in napredovanje bolezni (27).

Nosečnost je obdobje z manj aktivnim potekom bolezni in v raziskavi, v kateri so nosečnicam dodajali vitamin D v odmerku 50.000 IE/teden, v obdobju 6 mesecev, so dokazali, da je skupina nosečnic, ki je prejemala vitamin D, imela manjše število zagonov bolezni v primerjavi s kontrolno skupino (28).

Z raziskavami so dokazali nižje vrednosti vitamina D v serumu med zagonom bolezni v primerjavi z obdobjem brez zagona bolezni. Povezave med odmerki vitamina D in številom zagonov bolezni niso dokazali (29).

V nedavni randomizirani s placebom kontrolirani raziskavi *D-lay MS*, ki je vključevala 303 bolnike z nedavno odkritim še nezdravljenim klinično izoliranim sindromom MS ali z recidivno remitentno MS, aktivna skupina je prejemala visok odmerek holekalciferola (100.000 IE na 14 dni) dve leti, so ugotavljali MR vidno aktivnost bolezni (nove in/ali s kontrastom povdarjene lezije) in/ali zagon bolezni pri 94 bolnikih (60.3 %) v skupini z vitamom D in pri 109 bolnikih (74.1 %) v placebo skupini (razmerje tveganj 0.66, p 0.004). Visoki odmerki vitamina D so brez uvajanja drugih zdravil značilno zmanjšali aktivnost MS v njenem zgodnjem stadiju (30).

Nevrološka prizadetost in vitamin D

Večina do sedaj objavljenih raziskav ne opisuje koristi uživanja vitamina D v različnih odmerkih na stopnjo nevrološke prizadetosti ocenjeno z Razširjeno lestvico stopnje prizadetosti (EDSS) (27).

Visoki odmerki vitamina D v primerjavi z nizkimi

Sotirchos in sodelavci so v raziskavi primerjali vpliv nizkega odmerka vitamina D (800 IE) z visokim odmerkom (10.400 IE) pri bolnikih z recidivno remitentno MS, zdravljenih z različnimi imunomodulatornimi zdravili (31). Z raziskavo so ugotovili pleiotropni učinek visokih odmerkov vitamina D na zmanjšanje tvorbe IL17 v T celicah CD4+ in zmanjšanje deleža efektorskih spominskih celic T CD4+ s sočasnim porastom deleža centralnih spominskih celic T CD4+ in naivnih celic T CD4+. Teh imunomodulatornih učinkov v skupini z nizkim odmerkom vitamina D niso opazovali.

Zaključek

Bolniki z MS imajo lahko zaradi same bolezni nižje serumske vrednosti vitamina D. Raven vitamina D, ki bi imela imunomodulatorni učinek na potek bolezni, še ni določena, velika večina raziskav kaže na vrednosti med 75 in 125 nmol/L. Prevladuje mnenje, da je dodajanje 4000 IE vitamina D/dan varno.

Povzetek

Veliko število raziskav je potrdilo vpliv vitamina D na razvoj živčevja in na njegovo pomembno imunomodulatorno in nevroprotektivno vlogo. Znano je, da imajo bolniki z Alzheimerjevo demenco, Parkinsonovo boleznijo in multiplo sklerozo nizke vrednosti vitamina D v primerjavi z zdravimi. Ni pa znano, ali so nizke vrednosti vitamina D vzrok ali posledica bolezni zaradi pomanjkanja gibanja ali drugih vplivov, ki povzročajo pojav teh bolezni.

Potrebnih bo več randomiziranih, kontroliranih raziskav, da bomo lahko odgovorili na vprašanje, ali ima nadomeščanje vitamina D korist pri različnih nevroloških boleznih. Do tedaj pa svetujemo, da je pri bolnikih z nevrološkimi boleznimi smiselno vzdrževati optimalne ravni vitamina D.

Literatura

1. Stumpf WE, Sar M, Clark SA, De Luca HF. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3. Science. 1982;215(4538):1403–5.
2. Almeras L, Eyles D, Benech P, Laffite D, Villard C, Pattian A, et al. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. Proteomics. 2007;7(5):769–80.
3. Grecksch G, Rüthrich H, Höllt V, Becker A. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with

changes of synaptic plasticity in the dentate gyrusin adult rats. Psychoneuroendocrinology. 2009; 34(1):S258–64.

4. Pertile RAN, Cui X, Hammond L, Eyles DW. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons. Faseb J. 2018;32(2):819–28.

5. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. J Neurochem.1999;73(2):859–66.

6. Burne TH, Johnston AN, McGrath JJ, Mackay -Sim A. Swimming behavior and post-swimming activity in Vitamin D receptor knockout mice. Brain Res Bull. 2006;69(1):74–8.

7. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Yvonne LM, Millan AE, Bueche MN, et al. Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. Am J Epidemiol. 2012;176(1):1–13.

8. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing decline ? Mol Aspects Med. 2008;29(6):415–22.

9. Annweiler, E. Dursun, F, F´eron, Gezen-Ak D, Kalueff VA, Littlejohns T, et al. Vitamin D and cognition in older adults: international consensus guideline. G´eriatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Viellissement 2016;14(3):265–73.

10. Annweiler, M. Montero-Odasso, D, Llewellyn J, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. Metaanalysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. Journal of Alzheimer's Disease. 2013;37(1):147–71.

11. Kuzma E, Soni M, Littlejohns TJ, Van Schor NM, Deeg JH, Comijs H, et al. Vitamin D and memory decline: two population-based prospective studies. Journal of Alzheimer's Disease 2016;50(4):1099–108.

12. Przybelski R, Agrawal S, Krueger D, Engelke JA, Walbrun, F, Binkley N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. Osteoporosis International. 2008;19(11):1621–28.

13. Owusu, JE, Islam S, Katumuluwa SS, Stolberg AR, Usera LG, Anwarullah AA et al., Cognition and vitamin D in older African-American women-physical performance and osteoporosis prevention with vitamin D in older african Americans trial and dementia. Journal of the American Geriatrics Society. 2019;67(1):81–6.

14. Pettersen JA. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition: a randomized trial in healthy adults. Experimental Gerontology 2017; 90:90–7.

15. DATATOP: A multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. Arch. Neurol. 1989;46(2):1052–60.

16. Ding, H, Dhima, K, Lockhart KC, Locascio JJ, Hoesing AN, Duong K, et al. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard Biomarker Study. Neurology 2013;81(17):1531–37.

17. Evatt ML, Delong, MR, Kumari M, Auinger P, McDermott MP, Tangpricha, V. Parkinson Study Group DATATOP Investigators. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. Arch. Neurol. 2011;68(3):314–19.

18. Knekt, P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. Arch. Neurol. 2010;67(7):808–11.

19. Shrestha S, Lutsey PL, Alonso A, Huang, X, Mosley TH, Chen, H. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Mid-adulthood and Parkinson's disease risk. Mov. Disord. 2016;31(7):972–78.

20. Fullard ME, Xie SX, Marek K, Stern M, Jennings D, Siderowf, A, et al. Vitamin D in the Parkinson Associated Risk Syndrome (PARS) study. Mov. Disord. 2017;32(11):1636–40.

21. Habibi AH, Anamoradi A, Shahidi GA, Razmeh S, Alizadeh E, Kokhedan KM. Treatment of Levodopa induced dyskinesia with Vitamin D: A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurol. Int. 2018;10(3):7737.

22. Alhrbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. Neuroscience.2015;70(9):329–35.

23. Cortese M, Riise T, Bjornevik K, Holmoj T, Kampam MT, Magalhaes S, et al. Timing of use cold liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: the EnvIMS study. Mult Scler.2015;21(4):185–64.

24. Watad A, Azrielant S, Soriano A, Bracco D, Abu Much A, Amital H. Association between seasonal factors and multiple sclerosis. Eur J Epidemiol. 2016; 31(11):1081–89.

25. Muris AH, Smolders J, Rolf L, Klinkengerg LJJ, van der Lieden N, Mex S, et al. Vitamin D status does not affect disability progression of patients with multiple sclerosis over three years follow up.ploSOne. 2016;11(6):e0156122.

26. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schluep M, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D 3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon b-1a. Neurology. 2019;93(20):e1906.

27. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA Neurol. 2014;71(3):306–14.

28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vitamin D for the treatment or prevention of multiple sclerosis: a review of the clinical effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for drugs and Technologies in Health 2016.

29. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis.2020; Front. Immunol. 11 (6): doi: 10.3389/fimmu.2020.00781.

30. Thouvenot E, Laplaud D, Lebrun-Frenay C, Derache N, Le Page E, Maillart E, et al. High-Dose Vitamin D in Clinically Isolated Syndrome Typical of Multiple Sclerosis (The D-Lay MS Randomized Clinical Trial) JAMA. Published online March 10, 2025. doi:10.1001/jama.2025.1604

31. Sortichos ES, Bhagava P, Eckstein C, van Karen H, Baynes M, Ntranos A, et al. Safety and immunological effects of high vs low dose cholecalciferol in multiple sclerosis. Neurology. 2016;86:(4):382–90.

2.3.5 Vitamin D in rak

Alojz Ihan

Uvod

Rak je skupno ime za bolezni, za katere je značilna nenadzorovana celična delitev in sposobnost teh celic, da napadejo druga tkiva, bodisi tako, da se neposredno vrastejo v sosednje tkivo (»invazija«), ali pa z migracijo rakastih celic na oddaljena mesta (»zasevanje«). Nenadzorovana delitev celic je posledica okvare genov, ki nadzorujejo delitev celic. Po eni strani so lahko okvarjeni (mutirani) normalni celični geni, ki nosijo zapis za beljakovine in so udeleženi pri razmnoževanju, rasti, preživetju in diferenciaciji celic. Mutirane oblike takih genov imenujemo onkogene, saj privedejo do nenadzorovane delitve celic in tvorbe tumorja (Ras, Raf, HER2, myc, Src, BTK). Po drugi strani so lahko okvarjeni (mutirani) geni, ki normalno služijo za uravnavanje (zaviranje) celičnega razmnoževanja (tumorje zavirajoči geni in proteini, npr. *TP53*, *BRCA2*, *APC*, *Rb*). Tumorje zavirajoči protein p53 je na primer mutiran (nefunkcionalen) kar pri 50 % rakov, normalno pa sicer deluje kot nekakšna zasilna zavora za celično delitev z nadzorom celičnega ciklusa, aktivacije popravljalnih mehanizmov za poškodovano DNK ter z aktivacijo apoptoze v primeru, da popravljalni mehanizmi niso uspešno opravili svoje naloge (1). Razvoj raka je sicer večstopenjski proces, zato na nastanek in razvoj bolezni navadno vpliva več dejavnikov. Nastanek raka (kancerogeneza) je izrazito povezan z mutagenezo, tj. z nastankom genskih sprememb zaradi kemičnih, fizikalnih ali (mikro)bioloških dejavnikov (npr. onkogenih virusov). Na nastanek in razvoj rakave bolezni izrazito vplivajo tudi dejavniki okolja, med njimi zlasti prehrana, izpostavljenost rakotvornim snovem, gibanje in stres (2).

Mehanizmi delovanja vitamina D

Predklinične študije kažejo, da bi vitamin D lahko vplival na nastanek in/ali razvoj raka bodisi z neposrednim delovanjem na rakaste celice ali z delovanjem na imunski sitem, ki je pomemben pri preprečevanju nastanka in vzdrževanja raka (3). Delovanje vitamina D na imunski sistem je posebej pomembno pri bolj »imunogenih rakih« – takih, ki imajo izraziteje mutirane proteine (npr. p53), proti katerim posledično nastaja tudi imunski odziv (npr. anti-p53 protitelesa). Študija v medicinski reviji JAMA iz leta 2023 je pokazala, da dodajanje vitamina D značilno izboljša preživetje bolnikov z rakom prebavil, ki so imeli anti-p53 protitelesa (imunoreaktivni tip), ni pa bilo učinka pri bolnikih, ki niso imeli anti-p53 protiteles. Avtorji so sklepali, da je razlika nastala zaradi spodbujanja imunskega sistema z vitaminom D, ki je učinkovito, če je tumor glede svojih lastnosti dovolj imunogen – vsebuje dovolj mutirane proteine za antigensko prepoznavo in je hkrati infiltriran z dovolj aktiviranimi limfociti in dendritičnimi celicami (4).

Vezava vitamina D na jedrne receptorje vitamina D (VDR), ki jih ima večina človeških rakov dojk, ob aktivaciji tudi neposredno upočasni rast rakavih celic. Vitamin D s svojimi jedrnimi receptorji in NR1 I (poddružina jedrnih receptorjev 1, skupine 1) uravnava ekspresijo različnih, predvsem inducibilnih in hormonsko uravnanih genov. V laboratorijskih raziskavah na celicah in živalih je bilo ugotovljeno, da rakava celica, izpostavljena aktivni spojini vitamina D, pogosto odmre. Tudi imunski sistem je izrazito vpleten v nastanek in vzdrževanje raka. Ljudje z imunskimi pomanjkljivostmi imajo povečano pogostnost pojavljanja raka. Biološko aktivna oblika vitamina D_3 1,25-dihidroksiholekalciferol ($(1,25(OH)_2D_3$) pomembno uravnava transkripcijo večine imunskih celic, zlasti pa makrofagov. Količina vitamina D_3 zato vpliva na ekspresijo številnih makrofagnih molekul, ki uravnavajo imunski in vnetni odziv: ACVRL1, CAMP, CD14, CD93, CEBPB, FN1, MAPK13, NINJ1, LILRB4, TREM1. Te molekule pomembno vplivajo tudi na interakcijo makrofagov in tumorskega tkiva. Ker ima vitamin D imunomodulatoren učinek, bi bil lahko udeležen v patogenezi raka. Zato veliko študij preučuje vpliv pomanjkanja vitamina D na nastanek raka in vpliv nadomeščanja vitamina D na preprečevanje in/ali zdravljenje raka (3).

Opazovalne raziskave in metaanalize vpliva vitamina D

Vloga vitamina D pri preprečevanju raka ni enoznačno opredeljena. Metaanaliza študij o vplivu izpostavljanja soncu na pojavnost raka dojk je pokazala zaščitni učinek časa, preživetega na soncu, na tveganje raka dojk tako pri izpostavljenosti v običajni odrasli dobi kot v mladostništvu. Pojav je najbolj izrazit v severnih državah, kjer je izpostavljenost soncu pomembna in kritična za tvorbo in zalogo vitamina D (5). Druga metaanaliza je zajemala študije, pri katerih so vzporejali serumsko raven vitamina D (25-hidroksi vitamin D – 25(OH)D) in pojavljanje raka črevesja, dojk in prostate. Metaanaliza je našla obratno povezavo med nivojem vitamina D in pojavnostjo kolorektalnega raka, pri drugih rakih pa rezultati niso bili značilni (6).

Raziskava na kohorti 59.000 žensk je pokazala, da lahko pomanjkanje vitamina D in neustrezna aktivacija receptorja vitamina D povečata tveganje za nastanek raka dojk ali poslabšata bolezen pri bolnicah z rakom. Če je raven vitamina D v krvi bolnic z rakom dojk nižja od 75 nmol/L (30 ng/mL), jim je potrebno predpisati vitamin D_3, da se raven vitamina dvigne na ustrezno raven (7).

V več opazovalnih študijah so raziskovalci tudi ugotovili, da so imele osebe z rakom dojk ob postavitvi diagnoze nezadostno raven vitamina D (7). Vendar ni jasno, ali je nizka raven vitamina D vzrok ali posledica raka. Ali je bila raven vitamina D pri bolnikih nizka zato, ker med boleznijo niso hodili ven, da bi se gibali, ali zaradi na splošno slabe prehrane? Ali pa je k nastanku raka najprej prispevala neaktivnost, saj telesna dejavnost zmanjšuje tveganje za nastanek raka? Slaba prehrana, neaktivnost in debelost lahko povzročijo vnetja in zmanjšajo zaloge vitamina D (8). Zato povezave med nivojem vitamina D in incidenco ali umrljivostjo zaradi raka niso dovolj za odločanje o smiselnosti nadomeščanja vitamina D v zvezi z rakom. Na to lahko odgovorijo samo randomizirane študije z nadomeščanjem vitamina D.

Interventne raziskave in metaanalize z vitaminom D

Na odzivnost na dodajanje vitamina D vplivajo tudi izhodiščne ravni 25(OH)D v serumu. S placebom nadzorovana randomizirana študija kemopreventive kolorektalnega adenoma je pokazala variabilnost v tem, za koliko se je raven 25(OH)D v serumu povečala po enoletnem dodajanju 1000 IE vitamina D. Na povečanje je vplivala začetna raven 25(OH)D v serumu. Pri osebah z nižjimi začetnimi ravnmi se je serumska raven 25(OH)D sorazmerno povečala bolj kot pri osebah z višjimi začetnimi ravnmi. Ločena analiza raziskav dopolnilnega dodajanja vitamina D je pokazala, da so raziskave, ki so stratificirale udeležence, vključno z bolniki z rakom, glede na njihovo serumsko nezadostnost ali pomanjkanje 25(OH)D, pokazale učinke dopolnilnega dodajanja vitamina D na umrljivost. Tako bi lahko natančnejša analiza, ki bi vključevala podskupine bolnikov, pojasnila nekatere razlike med rezultati študij (9).

V metaanalizi, ki je zajela 2479 raziskav (do januarja 2022) o dodajanju vitamina D na pojavnost in umrljivost zaradi raka, je bilo med študijami z dnevnim odmerjanjem vitamina D ugotovljeno manjše tveganje za nastanek raka, če je bila dosežena plazemska raven 25(OH)D > 100 nmol/L. Med študijami z odmerjanjem posamičnih velikih odmerkov je bilo ugotovljeno celo povečano tveganje za nastanek raka ne glede na doseženo raven 25(OH)D v krvi. Pri umrljivosti zaradi raka je bilo v študijah, ki so preizkušale vsakodnevno dodajanje vitamina D, ugotovljeno znatno manjše tveganje, medtem ko v študijah z odmerjanjem posamičnih velikih odmerkov vitamina D ni bilo zmanjšane umrljivosti zaradi raka. Pri dodatni stratifikaciji glede na dosežene ravni 25(OH)D v krvi je bilo med študijami z dnevnim odmerjanjem ugotovljeno pomembno zmanjšanje umrljivosti zaradi raka pri > 100 nmol/L, med študijami z bolusnim odmerjanjem pa je bilo pri > 100 nmol/L doseženih ravneh 25(OH)D ugotovljeno neznatno povečano tveganje (10).

Opisani rezultati kažejo, da ima lahko odmerjanje z velikimi odmerki (bolusi) vitamina D drugačne fiziološke učinke kot dnevno odmerjanje. Če se dodatki vitamina D dajejo v redkih velikih odmerkih, se vitamin D (holekalciferol) hitro izloči iz obtoka (11), zato so učinki vitamina D kratkotrajni. Poleg tega veliko bolusno

odmerjanje aktivira 24-hidroksilazo (*CYP24A1*), ki povzroči znižanje 1,25$(OH)_2$D. Nasprotno pa se pri dnevnem odmerjanju, zlasti pri razmeroma visokih odmerkih, kot je 2000 IE/dan, raven vitamina D v obtoku vzdržuje vsak dan in takšna stabilna koncentracija lahko vodi do stalnega delovanja vitamina D (12).

Velika študija nadomeščanja vitamina D (VITAL) je leta 2019 ugotovila, da se je po dveh letih vsakodnevnega jemanja 2000 IE vitamina D v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo, tveganje za smrt zaradi raka začelo zmanjševati in je bilo po petih letih bistveno manjše, čeprav se pojavnost (incidenca) raka sicer ni zmanjšala (12). Študija je pokazala, da se je pri osebah z normalno telesno maso, ki so jemale vitamin D, tveganje smrti zaradi raka zmanjšalo za 42 odstotkov. Klinična raziskava je trajala več kot 5 let, v njej pa je sodelovalo približno 26.000 moških in žensk srednjih in starejših let. Kljub velikemu obsegu študije raziskovalci niso mogli sklepati o določenih vrstah raka, temveč le o tveganju smrti zaradi katere koli vrste metastatskega raka (13).

Pri umrljivosti zaradi raka je študija VITAL posebej preučevala napredovale (metastatske ali smrtonosne) rake in ob dodajanju vitamina D ugotovila pomembno zmanjšanje tveganja le pri osebah z normalnim indeksom telesne mase (RR, 0,62; 95 % CI, 0,45–0,86), ne pa tudi pri osebah z višjim indeksom telesne mase.

Tudi metaanaliza, ki je zajemala vse študije do leta 2022, je dokazala različen učinek dnevnega dodajanja vitamina D glede na stopnjo debelosti. Pri pojavnosti raka je analiza podskupin pokazala vpliv vitamina D na zmanjšano umrljivost zaradi raka pri posameznikih z normalno telesno maso, ne pa tudi med posamezniki s prekomerno telesno maso ali debelimi (10).

Čeprav novi dokazi kažejo, da je vitamin D učinkovitejši pri posameznikih z normalnim indeksom telesne mase, biološka razlaga ni jasna. Absorbirani vitamin D se kot v maščobi topen vitamin shranjuje v lipidni kapljici adipocitov (14). To sekvestriranje pojasnjuje znana opažanja, da imajo debeli posamezniki ob enakem odmerku vitamina D nižje koncentracije 25(OH)D in posledično višje koncentracije paratireoidnega hormona (PTH) v krvi v primerjavi z vitkimi posamezniki. Pri debelosti so dokazali tudi okrnjeno aktivnost 25-hidroksilaze v jetrih in posledično zmanjšano tvorbo 25(OH)D. Poleg tega imajo tudi pri enaki ravni 25(OH)D posamezniki s prekomerno telesno maso in debelostjo višje vrednosti PTH kot vitki posamezniki (15). Čeprav velja delovanje vitamina D pri zniževanju ravni PTH za enega od kazalnikov ustrezne preskrbljenosti z vitaminom D (16), ni znano, ali bi bil ta mehanizem pomemben pri raku. Druga možnost je, da je za debelost značilno kronično subklinično vnetje in visoke ravni različnih vnetnih označevalcev, ki imajo lahko imunomodulatorne učinke. Ker sta vnetje in imunost vpletena v razvoj in napredovanje raka (3, 4), bi lahko kronično vnetje in imunski odziv, ki ju povzroča debelost, vplivala na učinkovitost vitamina D pri nastanku raka (13).

Študije so tudi pokazale, da lahko na odziv na dodajanje vitamina D vpliva spol bolnika z rakom. Kot odziv na dodajanje vitamina D se je raven 25(OH)D v serumu povečala bolj pri ženskah kot pri moških. Pri ženskah po menopavzi lahko na rezultat dodajanja vitamina D dodatno vpliva tudi to, ali uporabljajo menopavzno hormonsko terapijo. Dopolnjevanje z vitaminom D (po lastni oceni) je zmanjšalo tveganje za nastanek raka pri ženskah, ki so uporabljale hormonsko terapijo. Vendar se je tveganje raka povečalo pri ženskah, ki niso uporabljale menopavzne hormonske terapije, a le pri ženskah z indeksom telesne mase, manjšim od 25 kg/m^2. Ločeno je bilo dokazano, da višji indeks telesne mase zmanjšuje učinkovitost dopolnilnega jemanja vitamina D za povečanje ravni 25(OH)D. Za doseganje enakih serumskih vrednosti 25(OH)D so bili potrebni večji odmerki pri osebah s prekomerno telesno maso (7000 IE/dan) in debelih osebah (8000 IE/dan) kot pri osebah z normalno telesno maso (6000 IE/dan) (17).

Pri oceni, ali lahko vitamin D zmanjša tveganje za nastanek raka, je treba upoštevati tudi genotipe genov, povezanih z vitaminom D. Dodajanje vitamina D (1000 IE/dan) je pomembno zmanjšalo razvoj napredovalih kolorektalnih adenomov pri osebah z genotipom *VDR* rs7968585 AA, pri osebah z genotipom AG ali GG pa je tveganje povečalo (18).

Zaključek

Številne študije potrjujejo ugoden vpliv dodajanja vitamina D na pojavnost in zlasti umrljivost zaradi raka, če je ob tem dosežena stabilna in dolgotrajna plazemska raven 25(OH)D > 100 nmol/L. Ta nivo je pri ljudeh z normalno telesno maso mogoče doseči z odmerki od 1000 do 2000 IE vitamina D dnevno. Višji indeks telesne mase zmanjšuje učinkovitost dodajanja vitamina D za povečanje ravni 25(OH)D, zato so učinki dodajanja nepredvidljivi. Tudi odmerjanje vitamina D v posamičnih velikih odmerkih v daljših časovnih presledkih ne deluje zaščitno, v nekaterih študijah je bilo ob tem ugotovljeno celo povečano tveganje za nastanek raka ne glede na doseženo raven 25(OH)D v krvi.

Literatura

1. Liu J, Yang T, Huang Z, Chen H, Bai Y. Transcriptional regulation of nuclear miRNAs in tumorigenesis (Review). Int J Mol Med. 2022;50(1):92. doi: 10.3892/ijmm.2022.5148 PMID: 35593304.
2. Kanwore K, Kanwore K, Adzika GK, Abiola AA, Guo X, Kambey PA. et al. Cancer Metabolism: The Role of Immune Cells Epigenetic Alteration in Tumorigenesis, Progression, and Metastasis of Glioma. Front Immunol. 2022;13:831636. doi: 10.3389/fimmu.2022.831636 PMID: 35392088.
3. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140 (6):883–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025 PMID: 20303878.
4. Kanno K, Akutsu T, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect of vitamin D supplements on relapse or death in a p53-immunoreactive subgroup with digestive tract cancer: post hoc analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2023;6(8):e2328886. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.28886.
5. Hiller TWR, O'Sullivan DE, Brenner DR, Peters CE, King WD. Solar Ultraviolet Radiation and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Environ Health Perspect. 2020;128(1):16002. doi: 10.1289/EHP4861 PMID: 31903801.
6. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. Int J Cancer. 2011;128(6):1414–24. doi: 10.1002/ijc.25439 PMID: 20473927.
7. Palmer JR, Gerlovin H, Bethea TN, Bertrand KA, Holick MF, Ruiz-Narvaez EN, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D in relation to incidence of breast cancer in a large cohort of African American women. Cancer Res. 2016;18(1):86. doi: 10.1186/s13058-016-0745-x PMID: 27520657.
8. Li M, Chen P, Li J, Chu R, Xie D, Wang H. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(7):2327–36. doi: 10.1210/jc.2013-4320 PMID: 24780061.
9. He Y, Timofeeva M, Farrington SM, Vaughan-Shaw P, Svinti V, Walker M, et al. Exploring causality in the association between circulating 25-hydroxyvitamin D and colorectal cancer risk: a large Mendelian randomisation study. BMC Med. 2018;16(1):142. doi: 10.1186/s12916-018-1119-2 PMID: 30103784.
10. Keum, N, Chen, QY, Lee, DH, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Cancer. 2022;127(5):872–8. doi: 10.1038/s41416-022-01850-2 PMID: 35676320.
11. Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4619–28. doi: 10.1210/jc.2013-2653 PMID: 24106283.
12. Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. Vitamin D: bolus is bogus—a narrative review. JBMR. 2021;5(12):e10567. doi: 10.1002/jbm4.10567 PMID: 34950828.

13. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, et al. Effect of vitamin D3 supplements on development of advanced cancer: a secondary analysis of the VITAL randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2025850. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25850 PMID: 33206192.

14. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. Proc Nutr Soc. 2015;74(2):115–24 doi: 10.1017/S0029665114001578 PMID: 25359323.

15. Kim H, Chandler P, Ng K, Manson JE, Giovannucci E. Obesity and efficacy of vitamin D_3 supplementation in healthy black adults. Cancer Causes Control. 2020;31(4):303–7. doi: 10.1007/s10552-020-01275-3 PMID: 32052217.

16. Mendes MM, Hart KH, Lanham-New SA, Botelho PB. Suppression of parathyroid hormone as a proxy for optimal vitamin D status: further analysis of two parallel studies in opposite latitudes. Nutrients. 2020;12(4):942. doi: 10.3390/nu12040942 PMID: 32231092.

17. Kimball SM, Mirhosseini N, Holick MF. Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting. Dermatoendocrinol 2017;13:9(1):e1300213. doi: 10.1080/19381980.2017.1300213.

18. Barry EL, Peacock JL, Rees JR, Bostick RM, Robertson DJ, Bresalier RS, et al. Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017 May 1;3(5):628–35. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5917 PMID: 27978548.

3

OGROŽENE SKUPINE

za pomanjkanje vitamina D

Ogrožene skupine za pomanjkanje vitamina D

Danica Rotar Pavlič, Marija Pfeifer, Darja Šmigoc Schweiger, Nataša Tul Mandić, Barbara Perić, Aneta Soltirovska Šalamon, Alojz Ihan, Borut Žgavec, Andraž Dovnik, Evgen Benedik, Katja Žmitek, Igor Pravst

Uvod

Ogrožene skupine so skupine prebivalstva, za katere predpostavljamo, da so za določeno bolezen bolj dovzetne oziroma so bolj izpostavljene določenim škodljivim dejavnikom. To so tudi skupine prebivalstva, za katere predpostavljamo, da so za določeno boleznijo že zbolele, bolezen pa se še ni pokazala s simptomi, vendar pa so nekateri zgodnji znaki že lahko merljivi (1). Poleg koncepta ogroženih skupin v zdravstvu omenjamo tudi ranljive skupine. Oba izraza povezuje večje tveganje za razvoj bolezni; pri obeh se definicije razlikujejo in dopolnjujejo v povezavi z antropološkimi in socialno-ekonomskimi značilnostmi.

V tem poglavju je pozornost posvečena ogroženim in ranljivim skupinam za pomanjkanje vitamina D, in sicer novorojenčkom, otrokom in adolescentom, nosečim ženskam, onkološkim bolnikom, osebam z debelostjo, osebam, ki imajo posebne bivanjske ali zaposlitvene okoliščine oziroma načine oblačenja, ter stanovalcem domov starejših občanov. Nosečnicam je namenjeno ločeno poglavje.

Novorojenčki

Vitamin D je bistveno hranilo tako za zdravje kosti kot za ekstraskeletno zdravje pri vseh posameznikih, vključno z novorojenčki, ne glede na njihovo telesno maso ali gestacijsko zrelost. Medtem ko fiziološko aktivni metabolit 1,25-dihidroksiholekalciferol (1,25$(OH)_2$D) ne prehaja posteljice, je raven 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) v popkovni krvi pozitivno soodvisna od ravni 25(OH)D pri materi (vrednost v popkovni krvi je 60–89 % materine vrednosti) (2). Zato je ohranjanje optimalne ravni vitamina D pri materi med nosečnostjo in dojenjem ključno za preprečevanje pomanjkanja vitamina D v fetalnem in neonatalnem obdobju (3, 4).

Trenutna priporočila za vitamin D med nosečnostjo ne upoštevajo potreb po vitaminu D pri novorojenčkih in predvidevajo takojšnje ustrezno nadomeščanje vitamina D od zgodnjega neonatalnega obdobja naprej. Zato so Kiely in soavtorji predlagali ukrepe za preprečevanje neonatalnega hudega pomanjkanja vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 25–30 nmol/L), in opozarjajo, da vrednost 25(OH)D v popkovni krvi nakazuje potencialno tarčo za individualno nadomeščanje vitamina D (5, 6).

O učinkih hipovitaminoze D pri materi na nosečnost in zdravje ploda smo pisali v poglavju »Pomen vitamina D v nosečnosti, učinki na nosečnico, plod in novorojenčka«. Pričujoče poglavje obravnava vlogo vitamina D pri novorojenčkih kot ogroženi skupini.

Rezultati več študij so pokazali, da je bila razširjenost pomanjkanja vitamina D 80-odstotna pri nedonošenčkih s porodno maso manj kot 1500 g (7) in 36-odstotna pri nedonošenčkih, ki so bili sprejeti v neonatalno intenzivno enoto (8), kar je mogoče pripisati pomanjkanju vitamina D pri nosečnicah. Pomembna razlika je prisotna med nivoji vitamina D v serumu in starosti ob sprejemu v neonatalne intenzivne enote, saj so nižje ravni vitamina D opazili pri mlajših novorojenčkih in zadostne ravni pri starejših novorojenčkih, kar ponovno kaže na obstoječe

pomanjkanje vitamina D pri nosečnicah. Serumska raven vitamina D je bila v izsledkih različnih raziskav pri donošenih novorojenčkih v primerjavi z nedonošenčki pomembno višja (9). Umrljivost novorojenčkov sicer ni bila odvisna od ravni vitamina D, vendar je bila nizka raven vitamina D označevalec, povezan z resnostjo okužbe, disfunkcijo organov in dolžino hospitalizacije pri bolnih novorojenčkih (10).

Hipovitaminoza D pri materi in posledično pri novorojenčku lahko poveča tveganje za hipokalcemijo pri novorojenčku (11, 12), katere zaplet so v najhujšem primeru lahko tudi konvulzije. Vzroki hipokalcemije so pri novorojenčkih lahko različni; s pomanjkanjem vitamina D je povezana predvsem t. i. »pozna« hipokalcemija, ki se pojavlja 5–10 dni po rojstvu (13).

Ugotovili so tudi, da pomanjkanje vitamina D pri materi v času nosečnosti lahko vpliva na mineralizacijo in morfologijo kosti pri plodu in novorojenčku (4). Podatkov o ravneh 25(OH)D in mineralni kostni gostoti ali celo stopnjah zlomov pri novorojenčkih je nekoliko manj. Nekateri podatki kažejo na možno korist višje ravni 25(OH)D pri mineralizaciji kosti, vendar jih je treba potrditi v večjih preskušanjih in v korelaciji s kliničnimi dogodki in izidi (14–16).

Otroci in adolescenti

Zadostna preskrbljenost z vitaminom D je pomembna pri novorojenčkih, dojenčkih, otrocih in mladostnikih, saj se rahitis zaradi pomanjkanja vitamina D pojavlja skozi celotno pediatrično obdobje (17). Prav tako je pomanjkanje vitamina D povezano z nižjo mineralno kostno gostoto in doseganjem nižje maksimalne kostne mase (18). Dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina D pri zdravih otrocih se razlikujejo po starostnih skupinah. Za dojenčke do 6. meseca starosti se neposredno izpostavljanje sončnim žarkom odsvetuje (19). Materino mleko in mlečne formule pa ne vsebujejo zadostne količine vitamina D, da bi lahko preprečile njegovo pomanjkanje. Bolj ogroženi so novorojenčki mater, ki so imele v času nosečnosti pomanjkanje vitamina D, prezgodaj rojeni novorojenčki in izključno dojeni dojenčki. Prav tako je večje tveganje za pomanjkanje vitamina D pri dojenčkih rojenih v zimskem času. Pri zdravih otrocih po prvem letu starosti so bolj ogroženi za pomanjkanje vitamina D otroci temnejše polti, otroci, ki so manj izpostavljeni sončnim žarkom (več časa preživijo v zaprtih prostorih; redna uporaba pripravkov za zaščito pred soncem z visokim sončnim zaščitnim faktorjem; pokrivanje kože zaradi kulturnih norm ali verskih zapovedi) in otroci z višjim indeksom telesne mase (20). Pri danskih otrocih in mladostnikih je bil čas dnevno preživet pred zasloni neodvisen dejavnik tveganja za nižjo serumsko raven 25(OH)D (21). Prav tako je bila raven 25(OH)D nižja pri mladostnikih v primerjavi z mlajšimi otroki (22), kar se pripisuje spremembi življenjskega sloga z manj prostega časa preživetega na prostem (23).

Onkološki bolniki

V Sloveniji vsako leto za rakom zboli okrog 15.000 oseb, med nami pa živi več kot 110.000 ljudi, ki so kadarkoli zboleli za kako obliko raka. Rak je v prvi vrsti bolezen starejših, v Sloveniji je tako 64 % bolnikov starejših od 65 let. Med najpogostejše rake sodijo nemelanomski kožni rak, rak prostate, pljuč, dojke, debelega črevesa in danke ter melanom (24). Letno v Sloveniji s sistemskim zdravljenjem raka zdravimo 4465 bolnikov.

Kancerogen učinek ultravijoličnih (UV) žarkov in vpliv na nastanek kožnega raka (tako nemelanomskega kot melanoma) je podprt s številnimi raziskavami. Rezultati teh raziskav so vodili oblikovanje priporočil za znižanje tveganja raka Evropskega združenja za boj proti raku (25), kjer med drugim svetujejo tudi izogibanje pretirani izpostavljenosti soncu ter uporabi solarija (26). Da tovrstna priporočila učinkovito znižajo tvegano ravnanje tako pri družinskih članih kot pri bolnikih – izpostavljenost UV žarkom, nezdrava prehrana, uživanje alkohola – je pokazala španska raziskava (27). Poleg zmanjšanja pogostosti kožnega raka lahko tovrstni ukrepi vodijo tudi v pomankanje vitamina D.

Onkološki bolniki, ne samo tisti s kožnim rakom, sodijo v skupino oseb s povečanim tveganjem za pomanjkanje vitamina D. Ogroženi so predvsem starejši, osebe, ki so hospitalizirane ali so stanovalci domov za starejše občane in osebe s prirojeno ali pridobljeno fotosenzitivnostjo (28). Pridobljeno fotosenzitivnost bolniki lahko razvijejo zaradi sistemskega zdravljenja raka, zato se tem pogosto odsvetuje izpostavljanje UV žarkom. Neželene kožne spremembe ob izpostavljenosti UV žarkom se lahko razvijejo med zdravljenjem z imatinibom, brigatinibom, metotreksatom, taksani, doksorubicinom, fluorouracilom, tetraciklini.

Poleg tega so bolniki v času sistemskega zdravljenja raka lahko oslabeli zaradi stranskih učinkov in omejeni na gibanje znotraj doma ali na bolnišnično bivanje. Dodatni dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina D so tudi pomanjkljiva prehrana in zmanjšane gibalne sposobnosti. Ameriška raziskava je pokazala pomanjkanje (< 50 nmol/L pri 18,1 %) ali suboptimalno (< 75 nmol/L) vrednost vitamina D pri 49,1 % obravnavanih onkoloških bolnikov. Najbolj ogroženi so bili bolniki v zimskih in pomladnih mesecih. Tveganje za pomanjkanje vitamina D v času zdravljenja in po njem je odvisno tudi od vrste raka, najpogostejše je pri bolnikih z rakom požiralnika, želodca, ginekološkimi raki in sarkomi (29).

Turška raziskava je prav tako pokazala visoko prevalenco pomanjkanja vitamina D (< 50 nmol/L) med onkološkimi bolniki, kar 72 %. Predvsem je ta bila prisotna pri ženskah v času dopolnilnega ali paliativnega zdravljenja, nekoliko redkejša pa pri bolnikih s popolno remisijo bolezni (65,4 %). Vzroke so pripisali slabši prehrani, splošni oslabelosti in pomanjkanju gibanja (30).

Tudi slovensko populacijo bolnikov s kožnim rakom, onkološke bolnike v času sistemskega zdravljenja, hospitalizirane bolnike, bolnike v paliativni oskrbi je smiselno obravnavati kot populacijo s povečanim tveganjem za pomanjkanje vitamina D in priporočiti redno vsakodnevno nadomeščanje vitamina D.

Zaposleni v posebnih delovnih okoljih

Raziskave kažejo, da so zaposleni, ki večino delovnega časa prebijejo v zaprtih prostorih, pogosteje dovzetni za pomanjkanje vitamina D. V več poklicnih skupinah so ugotavljali, da imajo nižje serumske koncentracije. Sem spadajo zdravstveni delavci in v zdravstvu zaposleni specializanti (31, 32), delavci v gostinstvu (33) in vodstveni delavci (34).

Ni presenetljivo, da delavci na prostem najmanj trpijo zaradi nizkih koncentracij vitamina D; ko pa gre za zaposlene v zaprtih prostorih, se najvišja stopnja primerljive incidence pogosto najde pri tistih, ki so zaposleni pretežno v nočnih izmenah, ne glede na geografsko lego. Raziskave dokazujejo, da imajo zaposleni v izmenah, zdravstvu in delavci v zaprtih prostorih veliko tveganje za razvoj pomanjkanja vitamina D (35).

Stanovalci domov za starejše občane (DSO)

Z naraščajočo starostjo se pogosto zmanjšuje izpostavljenost soncu oziroma UVB svetlobi, to pa lahko sovpada tudi z drugimi dejavniki, kot so večja pokritost telesa z oblačili in manj aktivnosti na prostem (36). Hkrati je prehrana starejših oseb pogosto manj raznolika in lahko vsebuje manj z vitaminom D bogatih živil (35). Z naraščajočo starostjo se tudi zmanjšuje sposobnost kože za tvorbo vitamina D, kar pomeni, da z enako izpostavljenostjo UVB svetlobi, zaradi sprememb na koži, telo proizvede manj vitamina D (37, 38). Obenem se zaradi zmanjšane funkcije ledvic lahko zmanjša tudi ledvična pretvorba vitamina D v $1,25(OH)_2D$ (38). Med starejšimi osebami je tudi pogosto prisotna povišana telesna masa, ki prav tako poveča potrebe po vitaminu D. Zaradi sprememb v metabolizmu so starejše osebe še bolj podvržene hudemu pomanjkanju vitamina D.

Kot ena izmed najbolj ogroženih skupin so prepoznane starejše osebe, ki se pretežno zadržujejo znotraj zaprtih prostorov (39, 40), npr. stanovalci domov starejših občanov (DSO). V tej skupini je vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje še posebej problematičen, saj lahko privede do hujših zdravstvenih zapletov, kot so padci, zlomi,

osteoporoza in celo osteomalacija, ter hitrega upada vitalnosti in nastanek krhkosti, obenem pa so nizke koncentracije povezane tudi z drugimi neskeletnimi zapleti (41). Rezultati raziskav s Švedske so pokazali pomanjkanje vitamina D (25(OH)D < 50 nmol/L) pri 82 % stanovalcev DSO (42). Ker je bilo v Sloveniji to področje slabo raziskano (43), je Inštitut za nutricionistiko leta 2021 začel izvajati nacionalni raziskovalni projekt NutriCare »Izzivi doseganja prehranske preskrbljenosti prebivalcev domov za starejše občane« (44). Vzorčenje je potekalo med junijem 2022 in februarjem 2023; vključenih je bilo 387 stanovalcev (65–101 let) iz dvajsetih različnih domov za starejše odrasle, razporejenih po vseh zdravstvenih regijah v državi. Vitamin D v obliki zdravil ali prehranskih dopolnil je dodajalo 57 % udeležencev. Za 383 udeležencev raziskave je na voljo podatek o serumski koncentraciji 25(OH)D. Med udeleženci, ki niso dodajali vitamina D, je bila prevalenca pomanjkanja vitamina D (25(OH)D < 50 nmol/L) kar 84 % (na celotnem vzorcu 49 %), 58 % teh udeležencev (oz. 30 % celotnega vzorca) pa je imelo celo hudo pomanjkanje vitamina D s serumsko koncentracijo 25(OH)D pod 30 nmol/L. Le 26 % udeležencev raziskave je bilo optimalno preskrbljenih z vitaminom D (25(OH)D > 75 nmol/L) (44).

Priporočila za nadomeščanje vitamina D pri stanovalcih DSO in drugih prebivalcih, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih, so pripravili v Združenju endokrinologov Slovenije v začetku leta 2021 in so na voljo na spletni strani: https://endodiab.si/2021/11/19/nova-priporocila-za-nadomescanje-vitamina-d-pri-oskrbovancih-dso-jev/ (45). Od tedaj Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) krije stroške predpisovanja vitamina D za stanovalce DSO na recept, vendar še ne za vse.

Osebe z debelostjo in prekomerno telesno maso

Čezmerno telesno maso in debelost definira Svetovna zdravstvena organizacija kot nenormalno ali čezmerno kopičenje maščobe, ki lahko vpliva na zdravje (46). Debelost vpliva na številne sočasne bolezni in povzroča okvare različnih organov, kot so srce, možgani, jetra, pljuča, žilje, sklepi in skelet (47–49). Osebe z debelostjo so izpostavljene večjemu tveganju za hujši potek covida-19 in drugih akutnih okužb kot ljudje, ki niso debeli (50–52).

Povezavo med pomanjkanjem vitamina D in debelostjo ter boleznimi, povezanimi z debelostjo, so potrdile številne študije. Debeli ljudje imajo nižje ravni 25(OH)D zaradi več dejavnikov: volumska razredčitev, sekvestracija v maščobno tkivo, okvarjena jetrna 25-hidroksilacija, spremembe v genski ekspresiji encimov, ki regulirajo presnovo vitamina D v maščobnem tkivu, prehranske navade, način oblačenja in omejeno gibanje na prostem. Verjetno vsi ti dejavniki zmanjšujejo raven 25(OH)D pri debelih ljudeh (53).

Volumetrično redčenje vitamina D je najverjetnejši mehanizem obratnega razmerja med koncentracijo vitamina D v serumu in indeksom telesne mase. Pri osebah s prekomerno telesno maso se vitamin D porazdeli v večji volumen, zaradi česar so serumske koncentracije nižje (54).

Vitamin D se kot v maščobi topen vitamin kopiči in zadržuje v maščobnem tkivu, kar vodi do nižjih plazemskih ravni pri ljudeh z veliko količino maščobnega tkiva (55, 56). Ugotavljajo tudi okvarjeno delovanje 25-hidroksilaze v jetrih in posledično manjšo pretvorbo holekalciferola v 25(OH)D. Targher s sodelavci je poročal, da je 25-hidroksilacija oslabljena pri osebah z nealkoholno zamaščenostjo jeter. To je stanje, ki je zelo pogosto pri debelosti. Poleg tega so ugotovili, da je zmanjšanje serumske koncentracije 25(OH)D tesno povezano s stopnjo histološko dokazane zamaščenosti (steatoze) jeter, vnetjem in nekrozo (57). Zaradi naštetih mehanizmov, predvsem zaradi zmanjšane aktivnosti 25-hidroksilaze v jetrih, je prevalenca pomanjkanja in hudega pomanjkanja vitamina D v subpopulaciji oseb z debelostjo ali čezmerno prehranjenostjo večja, povprečne ravni 25(OH)D pa veliko manjše kot v normalno prehranjeni populaciji. Osebe z debelostjo in tiste s sladkorno boleznijo tipa 2 torej predstavljajo ogroženo skupino za pomanjkanje vitamina D. Za doseganje in vzdrževanje normalnih ravni 25(OH)D potrebujejo čezmerno prehranjeni in debeli dvakrat ali celo trikrat večje odmerke vitamina D kot normalno prehranjeni (58–60).

Etnične manjšine

Med podskupine prebivalstva, ki so bolj dovzetne za pomanjkanje vitamina D, uvrščamo tudi nekatere etnične manjšine. Danske raziskave navajajo, da imajo pakistanski priseljenci in potomci, ženske s prekrivnimi oblačili, priseljenci in otroci priseljencev, rojeni na Danskem, izjemno nizke ravni vitamina D (61–65).

Do podobnih ugotovitev so prišli tudi v raziskavah iz sosednjih držav. Opazili so na primer visoko razširjenost pomanjkanja vitamina D na Norveškem, in sicer predvsem med priseljenci, rojenimi v Turčiji, na Šrilanki, v Iranu, Pakistanu in Vietnamu (66). Nemška raziskava je zasledila pomanjkanje vitamina D med otroci priseljencev s turškim in arabsko-islamskim poreklom (67).

Povzemamo, da je etnična pripadnost v državah nedosledno opredeljena, zato pričakujemo, da bodo natančnejše opredelitve etničnih manjšin v politikah in raziskavah privedle do temeljitejšega razumevanja razlogov, zakaj so etnične manjšine ogrožene zaradi pomanjkanja vitamina D. Natančnejše definicije, vključno z opredelitvijo vloge barve kože, prekrivanja kože, vere in tradicije, so potrebne v pomoč zdravstvenim delavcem, ki naj priporočajo dodajanje vitamina D tistim etničnim manjšinam, ki so v resnici ogrožene (68).

Zaporniki in priporniki

Posebne okoliščine v zaporih – majhna izpostavljenost sončni svetlobi v kombinaciji z omejenimi dejavnostmi na prostem – lahko vodijo do pomanjkanja vitamina D med nastanjenimi. Število obsojencev je v Sloveniji z letom 1997 začelo naraščati in je doseglo vrh v letu 2014, ko je bilo v slovenskih zaporih zaprtih 1217 obsojencev. Potem je velikost populacije obsojencev upadla na 1013 obsojencev v letu 2018. Z letom 1996 se je začel porast števila pripornikov, ki je dosegel vrh v letu 2009, ko je bilo v slovenskih zaporih priprtih 368 oseb. Sledilo je obdobje upada pripornikov do leta 2015, ko sta bili v slovenskih zaporih priprti 202 osebi. Potem je velikost populacije pripornikov narastla na 326 pripornikov v letu 2018 (69, 70).

Zdravstvena obravnava obsojenih in priprtih oseb poteka v skladu s Pravilnikom o izvrševanju kazni zapora (68). Raziskav, ki bi ovrednotile ogroženost obsojenih in priprtih za pomanjkanje vitamina D v slovenskem prostoru, nismo zasledili.

V nemški raziskavi so analizirali krvne serume 84 zapornikov. Trideset žensk (36 %) je imelo hudo pomanjkanje vitamina D (< 24,9 nmol/L), 47 (56 %) pa pomanjkanje vitamina D (25 nmol/L ≤ 49,9 nmol/L) (71).

Raziskava, ki so jo izvedli v Arizoni, je pokazala prisotnost pomanjkanja vitamina D v zaporu zlasti med zaporniki, ki so bili nastanjeni v ustanovi več kot 1 leto. Ker je izrazito pomanjkanje vitamina D povezano s številnimi negativnimi zdravstvenimi izidi, raziskovalci sklenejo, da je potrebno razmisliti o zagotavljanju dodajanja vitamina D zapornikom (72).

Druga ameriška raziskava je beležila, da je le 31 % zapornikov imelo zadostno raven vitamina D, preostali pa so imeli pomanjkanje vitamina D (33 %) ali pa je bila raven vitamina D suboptimalna (34 %) (73). Večji delež temnopoltih zapornikov, ne glede na trajanje zapora, je imel nižjo raven vitamina D v primerjavi z ostalimi zaporniki. Starost, spol in trajanje zaporne kazni niso bili pomembni dejavniki v povezavi z vitaminom D (73). Avstralska raziskava je pokazala, da je imelo po avstralskih standardih izmed 124 zapornikov 67 dovolj vitamina D in 57 pomanjkanje vitamina D. Izkazalo se je, da sta kajenje in azijska etnična pripadnost neodvisno znatno povečala tveganje za pomanjkanje vitamina D (74).

Vse naštete raziskave so zajele majhno število opazovanih oseb na maloštevilnih lokacijah, kar zmanjšuje zanesljivost rezultatov. Povzetek obstoječih raziskav kaže, da je pomanjkanje vitamina D pri zapornikih pogosto. Za razliko od zapornikov se splošno prebivalstvo lahko odloči, ali, kdaj in koliko časa želi biti izpostavljeno sončni svetlobi ali dodajati vitamin D. Za preprečevanje dolgotrajnih učinkov pomanjkanja vitamina D se zdi smiselno

jemanje vitamina D med trajanjem zapora, predvsem pri tistih zapornikih, ki so zaprti za daljši čas (več kot nekaj tednov).

Zaključek

Pri novorojenčkih, otrocih in adolescentih, nosečih ženskah, onkoloških bolnikih, osebah z debelostjo, osebah, ki imajo posebne bivanjske ali zaposlitvene okoliščine oziroma načine oblačenja, ter stanovalcih domov starejših občanov priporočamo oziroma svetujemo dodajanje vitamina D vse dni v letu. Priporočeni odmerki so navedeni v sklepnem poglavju publikacije.

Literatura

1. Zaletel-Kragelj L, Premik M, ur. Ogrožene in ranljive skupine prebivalstva: izhodiščno študijsko gradivo: specializacija iz javnega zdravja, dvosemestrski podiplomski študij iz javnega zdravja, modul "Ogrožene in ranljive skupine prebivalstva". Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, 2016.
2. Treiber M, Mujezinović F, Pečovnik Balon B, Gorenjak M, Maver U, Dovnik A. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes. J Int Med Res 2020;48 (10):300060520955001.
3. Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirnaya S. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes. Ter Arkh 2018;22;90(10):115–27.
4. Abrams SA. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants. Ann Nutr Metab 2020;76 (suppl 2):6–14.
5. Kiely AM. Hemmingway KM. O'callaghan. Vitamin D in pregnancy: current perspectives and future directions, Ther Adv Musculoskelet Dis 2017;9:145–54.
6. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go? Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2020;201:105669.
7. Munshi UK, Graziano PD, Meunier K, Ludke J, Rios A. Serum 25 Hydroxy Vitamin D Levels in Very Low Birth Weight Infants Receiving Oral Vitamin D Supplementation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:676–9.
8. Panda M, McIntosh J, Chaudhari T, Kent AL. Do Maternal Vitamin D Levels Influence Vitamin D Levels in Preterm Neonates? International Journal of Pediatrics 2019;5:1–7.
9. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Tabatabai P, Litonjua AA, Weiss ST, Christou H. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. Pediatr Res 2014;5(1–1):75–80.
10. Guang A, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr 2018 1;172(7):635–45.
11. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. The Association of Vitamin D Status with Pediatric Critical Illness. Pediatrics 2012;130:429–36.
12. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdermian LS. Vitamin D status in critically ill children. Intensive Care Med 2012;38:2055–62.
13. Kim I, Kim SS, Song JI, Yoon SH, Park GY, Lee YW. Association between vitamin D level at birth and respiratory morbidities in very-low-birth-weight infants. Korean J Pediatr 2019;62:166–72.
14. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. PLoS One 2017;12(10):e0185950.
15. Fort P, Salas AA, Nicola T, Craig CM, Carlo WA, Ambalavanan N. A Comparison of 3 Vitamin D Dosing Regimens in Extremely Pre- term Infants: A Randomized Controlled Trial J Pediatr 2016;174:132–138.e1.

16. Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80(3):F161–6.

17. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17101.

18. Cashman K, Hill T, Cotter A, Boreham C, Dubitzky W, Murray L, et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. The American Journal of Clinical Nutrition 2008;87(4):1039–44.

19. Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Ultraviolet Radiation: A Hazard to Children and Adolescents. Pediatrics 2011;127(3):588–97.

20. Saggese G, Vierucci F, Boot A, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo C, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. European Journal of Pediatrics 2015;174(5):565–76.

21. Plesner J, Dahl M, Fonvig C, Nielsen T, Kloppenborg J, Pedersen O, et al. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2017;31(1):53–61.

22. Absoud M, Cummins C, Lim M, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and Predictors of Vitamin D Insufficiency in Children: A Great Britain Population Based Study. PLoS ONE 2011;6(7):e22179.

23. Godar D. UV Doses of American Children and Adolescents. Photochemistry and Photobiology 2001;74(6):787.

24. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021. Available from: https://www.onko-i.si/rrs.

25. European Code against Cancer 4th Edition. Available from: https://cancerpreventioneurope.iarc.fr/european-code-against-cancer/.

26. Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, Romieu I, Segnan N, Wardle J, Wiseman M, Belardelli F, Bettcher D, Cavalli F, Galea G, Lenoir G, Martin-Moreno JM, Nicula FA, Olsen JH, Patnick J, Primic-Zakelj M, Puska P, van Leeuwen FE, Wiestler O, Zatonski W; Working Groups of Scientific Experts. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. Cancer Epidemiol 2015;39 Suppl 1:S1–10. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.009. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26164654.

27. López ML, Iglesias JM, del Valle MO, Comas A, Fernández JM, de Vries H, Lana A, García JB, López S, Cueto A; FAPACAN Group. Impact of a primary care intervention on smoking, drinking, diet, weight, sun exposure, and work risk in families with cancer experience. Cancer Causes Control 2007;18(5):525–35. doi: 10.1007/s10552-007-0124-0. Epub 2007 Apr 20. PMID: 17450417.

28. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, van der Pols JC, Bernard BA, Ly F, Bernerd F, Marrot L, Nielsen M, Verschoore M, Jablonski NG, Young AR. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. Br J Dermatol 2019;181(5):916–931. doi: 10.1111/bjd.17992. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31069788.

29. DeMille DM, Piscitelli M, Ocker A, Vuong C, Hartner L, Lynch MP. Vitamin D deficiency in the oncology setting. J Community Support Oncol 2014;12(1):13–9. doi: 10.12788/jcso.0004. PMID: 24971398.

30. Alkan A, Köksoy EB. Vitamin D deficiency in cancer patients and predictors for screening (D-ONC study). Curr Probl Cancer 2019;43(5):421–8. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.12.008. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30683325.

31. Growdon AS, Camargo CA Jr, Clark S, Hannon M, Mansbach JM. Serum D Levels among Boston trainee doctors in winter. Nutrients 2012;4(3):197–207.

32. Munter G, Levi-Vineberg T, Sylvetsky N. Vitamin D deficiency among physicians: a comparison between hospitalists and community-based physicians. Osteoporosis International 2015;26 (6):1673–6.

33. Sowah D, Fan X, Dennett L, Hagtvedt R, Straube S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. BMC Public Health 2017;17(1):519.

34. Gulvady C, Pingle S, Shanbhag S. Incidence of vitamin B12/D3 deficiency among company executives. Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine 2007;11(2):83–5.

35. Coppeta L, Papa F, Magrini A. Are Shiftwork and Indoor Work Related to Vitamin D3 Deficiency? A Systematic Review of Current Evidences. J Environ Public Health 2018:8468742. doi: 10.1155/2018/8468742.

36. Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJ, Rubertus F, van der Vijgh WJ, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. Am J Clin Nutr 1987;46(6):1005–10. doi: 10.1093/ajcn/46.6.1005. PMID: 3687818.

37. Meehan M, Penckofer S. The Role of Vitamin D in the Aging Adult. J Aging Gerontol 2014;2(2):60–71. doi: 10.12974/2309-6128.2014.02.02.1. PMID: 25893188; PMCID: PMC4399494.

38. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 2001;22(4):477–501. doi: 10.1210/edrv.22.4.0437. PMID: 11493580.

39. DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. FASEB J 1988;1;2(3):224–36. PMID: 3280376.

40. Sousa SES, Sales MC, Araújo JRT, Sena-Evangelista KCM, Lima KC, Pedrosa LFC. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Institutionalized Elderly Individuals is Associated with Summer in a Region with High Ultraviolet Radiation Levels. Nutrients 2019;04;11(7):1516.

41. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62(3):265–81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x. PMID: 15730407.

42. Arnljots R, Thorn J, Elm M, Moore M, Sundvall PD. Vitamin D deficiency was common among nursing home residents and associated with dementia: a cross sectional study of 545 Swedish nursing home residents. BMC Geriatr 2017;17:229. doi: 10.1186/s12877-017-0622-1.

43. Hribar M, Benedik E, Gregorič M, Blaznik U, Kukec A, Hristov H, Žmitek K, Pravst I. A systematic review of vitamin D status and dietary intake in various Slovenian populations. Zdr Varst 2022;61(1):55–72. doi: 10.2478/sjph-2022-0009.

44. Lavriša Ž., Hristov H., Hren N., Krušič S., Gregorič N., Pravst I. Micronutrient status in nursing home residents: associations with dietary supplementation and health characteristics in the cross-sectional multicentre Nutricare study. Age and Ageing. 2025. doi: 10.1093/ageing/afaf290

45. Pfeifer M, Kocjan T, Čokolić M. Priporočila za nadomeščanje vitamina D pri oskrbovancih DSO in drugih, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih. [cited 2024 Mar 6]. Available from: https://endodiab.si/2021/11/19/nova-priporocila-za-nadomescanje-vitamina-d-pri-oskrbovancih-dso-jev/.

46. World Health Organization. Obesity and overweight. Aide-me´moire N 311. 2015 [cited 2024 Mar 6]. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/ index.html.

47. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Prospective studies collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 9000,000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009;373:1083–96.

48. Hitt HC, Mc Millen RC, Thornton-Neaves T, Koch K, Cosby AG. Comorbidity of obesity and pain in a general population: Results from the Southern Pain Prevalence Study. J Pain 2007;8:430–6.

49. Compston J. Obesity and fractures. Joint Bone Spine 2013;80:8–10.

50. Naveed Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. Circulation 2020;142(1):4–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.

51. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.

52. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High

Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity (Silver Spring). 2020;28(7):1195–9. doi: 10.1002/oby.22831.

53. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? Medicina (Kaunas). 2019;55(9):541. doi: 10.3390/medicina55090541.

54. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(6):389–94. doi: 10.1097/MED.0000000000000371.

55. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr. 2000;72(3):690–3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2003 May;77(5):1342.

56. Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016;19(6):464–70. doi: 10.1097/MCO.0000000000000315.

57. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17(7):517–24. doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002.

58. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911–30.

59. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. Journal of Bone and Mineral Research. 2019;34(11):1985–92. doi: 10.1002/jbmr.3884.

60. Bassatne A, Chakhtoura M, Saad R, Fuleihan GE. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: a review of randomized controlled trials. Metabolism. 2019;92:193–205.

61. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. Journal of Internal Medicine. 2000;247:260–8.

62. Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Jakobsen J, et al. Pakistani immigrant children and adults in Denmark have severely low vitamin D status. European Journal of Clinical Nutrition. 2008;62:625–34.

63. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. European Journal of Endocrinology 2009;160:491–7.

64. Beck-Nielsen SS, Jensen TK, Gram J, Brixen K, Brock-Jacobsen B. Nutritional rickets in Denmark: a retrospective review of children's medical records from 1985 to 2005. European Journal of Pediatrics 2009;168:941–9.

65. Pedersen P, Michaelsen KF, Molgaard C. Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. Acta Paediatrica 2003;92:87–90.

66. Holvik K, Meyer HE, Haug E, Brunvand L. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in five immigrant groups living in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. European Journal of Clinical Nutrition 2005;59:57–63.

67. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Muller MJ, Schenk L, Mensink GB. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. Journal of Nutrition 2008;138:1482–90.

68. Mygind, Anna & Traulsen, Janine & Nørgaard, Lotte & Bissell, Paul. (2011). The ambiguity of ethnicity as risk factor of vitamin D deficiency - A case study of Danish vitamin D policy documents. Health policy 102. 56–63. 10.1016/j.healthpol.2011.05.012

69. Hacin R, Meško G. Slovenski zaporski sistem - razvoj in stanje po 25 letih. Teorija in praksa : revija za družbena vprašanja 2020;57(3):770–85, 958–9.

70. Pravilnik o izvrševanju kazni zapora. Uradni list RS, št. 46/19. [cited 2022 Feb 10]. Available from: http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV13565.

71. Pürner F, Böhmer MM, Wildner M. Existiert ein epidemischer Vitamin D-Mangel bei weiblichen Inhaftierten und in der deutschen Wohnbevölkerung? Ergebnisse einer Studie

unter Inhaftierten und einer systematischen Literaturrecherche [Epidemic Vitamin D Deficiency in Prisoners Compared to the German Population: An Analysis Based on Laboratory Results]. Gesundheitswesen. 2019 May;81(5):431–7. German. doi: 10.1055/a-0594-9280. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29677699.

72. Elizabeth T. Jacobs, Charles J. Mullany,Vitamin D deficiency and inadequacy in a correctional population. Nutrition 2015;31(5):659–63. doi: 10.1016/j.nut.2014.10.010.

73. Nwosu BU, Maranda L, Berry R, Colocino B, Flores Sr, CD, Folkman K, et al. The vitamin D status of prison inmates. PLoS One. 2014;9(3):e90623. doi: 10.1371/journal.pone.0090623.

74. Doyle Z, Dearin JW, McGirr J. Vitamin D deficiency and segregation status in prisoners. International Journal of Prisoner Health 2018;14(1):16–25. doi: 10.1108/IJPH-11-2016-0067.

4

POMEN vitamina D V NOSEČNOSTI,

učinki na nosečnico, plod in novorojenčka

Pomen vitamina D v nosečnosti, učinki na nosečnico, plod in novorojenčka

Andraž Dovnik, Aneta Soltirovska Šalamon, Nataša Tul Mandić

Povzetek

Vitamin D je v nosečnosti pomemben za sam potek nosečnosti, razvoj ploda in zdravje novorojenčka. Homeostaza vitamina D v nosečnosti je zelo zapletena, njeni mehanizmi pa še ne povsem raziskani. Obstajajo podatki, da dodajanje vitamina D v nosečnosti zmanjšuje tveganje za nekatere pomembne zaplete, a vse randomizirane s placebom kontrolirane interventne raziskave tega ne potrjujejo. Ker pa je jemanje vitamina D v nosečnosti varno, se zaradi možnih ugodnih učinkov priporoča dodajanje 800–1000 IE (20–50 mcg) na dan (odmerek je potrebno povečati pri čezmerno prehranjenih in ženskah z debelostjo) že v obdobju načrtovanja nosečnosti in med nosečnostjo, zlasti, ker raziskave kažejo, da so ravni vitamina D v populacijah v Evropi in tudi pri nosečnicah v Sloveniji prenizke. V odmerku 400 IE (10 mcg) se ga je doslej dodajalo v večino multivitaminskih preparatov za nosečnice. Glede na dokazano visoko prevalenco pomanjkanja vitamina D in hudega pomanjkanja vitamina D med slovenskimi ženskami v rodni dobi je indicirano jemanje višjih odmerkov vitamina D, zlasti v nosečnosti. Zaključki raziskav o smiselnosti presejalnih programov za odkrivanje nosečnic, ki imajo nizke vrednosti vitamina D, so pokazali, da presejanje ni smiselno zaradi znanih epidemioloških podatkov o razširjenosti pomanjkanja in ker bi bilo presejanje bistveno dražje kot uvedba splošnega priporočila za redno jemanje vitamina D vsem nosečnicam.

Fiziologija vitamina D v nosečnosti

Koncentracija 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) v serumu je najbolj zanesljiv pokazatelj stanja vitamina D v telesu (1–3). V serumu nosečnice se v času nosečnosti le malo spreminja, razen v primeru spremenjene endogene sinteze ob povečani izpostavljenosti sončni svetlobi ali spremenjenega vnosa (4). V nosečnosti je smiselno stremeti k doseganju zadostnih količin vitamina D, da preprečimo hipovitaminozo D pri plodu, novorojenčku in v zgodnjem otroštvu (3), pa tudi zaplete pri nosečnici.

Koncentracija vitamina D pri plodu je odvisna od koncentracije vitamina D pri materi. Skozi posteljico prehaja v obliki 25(OH)D. Koncentracije 25(OH)D v popkovnični krvi so za 10–40 % nižje kot v materini krvi (3, 5). Aktivna oblika vitamina D 1,25-dihidroksiholekalciferol ($1,25(OH)_2D$) ne prehaja skozi posteljico, pač pa se v posteljici sintetizira.

Koncentracija aktivnega metabolita $1,25(OH)_2D$ se pri nosečnicah poveča na dvakratnik običajnih vrednosti (če je na voljo dovolj substrata 25(OH)D), zato pride do povečane absorpcije kalcija iz črevesja (3, 6). S povečano absorpcijo kalcija so vzpostavljeni pogoji za normalen razvoj plodove kostne mase (6). Povečanje koncentracije $1,25(OH)_2D$ pri nosečnicah pa ni edini vzrok za povečano absorpcijo kalcija, saj pride do podvojene absorpcije kalcija iz črevesa že zgodaj v nosečnosti, še preden se poveča koncentracija $1,25(OH)_2D$ (7). Koncentracija aktivne oblike vitamina D začne naraščati že v prvih tednih nosečnosti ter doseže dvojne vrednosti (glede na stanje pred nosečnostjo) do konca prvega trimesečja, najvišje vrednosti pa so v zadnjem trimesečju (4–6, 8). Kljub 100-

odstotnemu povečanju koncentracije 1,25$(OH)_2$D se serumska koncentracija kalcija pri nosečnicah ne poviša (9), normalne vrednosti se vzdržujejo z izločanjem kalcija z urinom (4). Mehanizem, ki povzroči naraščanje koncentracije 1,25$(OH)_2$D, je kombinacija povečanega nastajanja v materinih ledvicah ter povečane tvorbe 1,25$(OH)_2$D v trofoblastnem tkivu in decidui (6, 8). S povišanjem koncentracije aktivne oblike vitamina D v materini krvi in v posteljici je omogočeno imunosupresivno okolje, ki onemogoči maternalnim limfocitom T imunski odziv proti fetalnim oz. paternalnim antigenom (6). Vitamin D ima vpliv na mehanizme prirojene imunosti z vplivom na izražanje antimikrobnih peptidov ter na mehanizme pridobljene imunosti z vplivom na limfocite T (8).

Obstajajo še drugi regulatorji izgradnje vitamina D in homeostaze kalcija, to so kalcitonin, placentarni laktogen, prolaktin in osteoprotegerin, PTH-ju sorodni peptid (*angl.* PTH-related peptide, PTHrP) (4, 6). Dvig koncentracije kalcitonina v drugem trimesečju naj bi imel vlogo pri varovanju materinega skeleta pred preveliko resorpcijo kalcija. Placentarni laktogen in prolaktin naj bi spodbujala tvorbo PTHrP in 1,25$(OH)_2$D, povečala črevesno absorpcijo kalcija in zmanjšala izločanje kalcija v urinu. Osteoprotegerin zmanjšuje aktivnosti osteoklastov in resorpcijo kalcija iz kosti (4).

Raziskave o serumskih vrednostih vitamina D pri nosečnicah

V Sloveniji sta bili opravljeni dve raziskavi o vrednostih vitamina D v času nosečnosti.

V letih 2013 in 2014 smo v Mariboru opravili prospektivno opazovalno raziskavo na 398 nosečnicah v štirih letnih časih (10). Vitamin D smo merili ob porodu. Povprečna koncentracija vitamina D v populaciji porodnic je znašala 43,4 nmol/L. Pomanjkanje vitamina D (< 50 nmol/L) je bilo prisotno pri 65,1 % nosečnic, od tega je bilo pri 23,6 % nosečnic prisotno hudo pomanjkanje s koncentracijami pod 25 nmol/L (10, 11). Koncentracije nad 75 nmol/L, ki se štejejo za optimalne, pa je imelo le 9,5 % nosečnic (10). Rezultati so bili primerljivi z rezultati raziskav na Poljskem, Danskem in v Belgiji (12–14). V naši raziskavi so bile nižje koncentracije vitamina D povezane z višjim tveganjem za porod s carskim rezom in prezgodnji porod (10). Opravljene so bile tudi meritve koncentracije vitamina D v popkovnični krvi (15). Hudo pomanjkanje vitamina D s koncentracijami pod 25 nmol/L je bilo prisotno pri 18 % novorojenčkov. Hudo pomanjkanje je bilo povezano z višjim tveganjem za nedonošenost, neonatalni respiratorni distres sindrom in hospitalizacijo v prvem letu življenja zaradi akutnega gastroentero-kolitisa in akutne dihalne okužbe (15).

Ljubljanska opazovalna raziskava, ki je bila opravljena v letih 2011–2012 na 132 naključno izbranih nosečnicah v zadnjem trimesečju, je poročala o pomanjkanju (< 50 nmol/L) in nezadostni ravni (50–75 nmol/L) vitamina D pri 14 in 41 % nosečnic, optimalna raven (≥ 75 nmol/L) pa je bila pri manj kot polovici preiskovank (16). Povprečna raven 25(OH)D v serumu je bila 73,2 nmol/L. V obdobju od oktobra do marca je bilo tveganje za pomanjkanje vitamina D 2,3-krat večje kot v obdobju od aprila do septembra. Koncentracija vitamina D je bila pri starejših nosečnicah nižja kot pri mlajših od 30 let ter pričakovano višja pri ženskah, ki so vadile na prostem vsaj 2-krat na teden – te so imele 3,7-krat manjše tveganje za pomanjkanje vitamina D. Le dve od 132 žensk, vključenih v študijo, sta poročali o nadomeščanju vitamina D ali uživanju ribjega olja. Serumske vrednosti vitamina D pri nosečnicah niso korelirale z antropometričnimi meritvami novorojenčkov ob rojstvu in mineralno kostno gostoto pri novorojenčkih, opredeljeno s kvantitativno ultrazvočno meritvijo (17).

Nedavno objavljena longitudinalna raziskava na 50 japonskih nosečnicah je pokazala, da se serumske vrednosti 25(OH)D znižajo v drugem in tretjem trimesečju, paralelno s padcem hematokrita. V tem članku navajajo, da ima kar 73 % nosečnic na Japonskem serumske vrednosti vitamina D pod 20 ng/mL (50 nmol/L), kar predstavlja pomanjkanje vitamina D (18). Ocenjujejo, da ima 56 % nosečnic po svetu in 74 % novorojenčkov pomanjkanje vitamina D s koncentracijami, nižjimi od 50 nmol/L (8).

Dodajanje vitamina D v nosečnosti

Številne raziskave so dokazale pozitiven učinek dodajanja vitamina D v nosečnosti, vendar obstajajo razlike v številu udeleženk in metodologiji (13, 19–22). Nosečnicam, ki so prejemale višje odmerke vitamina D, so izmerili višje koncentracije serumskega vitamina D (23). Primerjava med tremi odmerki dodanega vitamina D je prikazala, da so imele nosečnice, ki so prejemale 4000 IE vitamina D dnevno, najvišje koncentracije vitamina D ob porodu v primerjavi s skupinama, ki sta prejemali 400 IE oz. 2000 IE dnevno (23). V skupini, ki je prejemala 4000 IE vitamina D dnevno, je bila najnižja pojavnost preeklampsije, nosečnostne sladkorne bolezni, prezgodnjega poroda, poroda s carskim rezom in okužb (24). Metaanalize so prikazale višje koncentracije vitamina D pri nosečnicah, ki so jemale vitamin D (25–27). Zadnja metaanaliza randomiziranih raziskav ni dokazala vpliva dodajanja vitamina D na pojav zapletov v nosečnosti (27). V najnovejšem sistematičnem pregledu literature je bila objavljena ločena analiza izsledkov randomiziranih kontroliranih raziskav ter opazovalnih raziskav (28). Pregled randomiziranih kontroliranih raziskav ni potrdil vpliva dodajanja vitamina D na pojavnost prezgodnjega poroda, preeklampsije, nosečnostne sladkorne bolezni, mrtvorojenosti ter poroda s carskim rezom, dodajanje vitamina D v nosečnosti pa je bilo povezano z nižjo pojavnostjo rojstva otroka, majhnega za gestacijsko starost (28). Na drugi strani je pregled opazovalnih raziskav prikazal negativno povezavo med ravnmi vitamina D ter pojavnostjo prezgodnjega poroda, preeklampsije, nosečnostne sladkorne bolezni in rojstva otroka, majhnega za gestacijsko starost (28).

V času pandemije covida-19 je bilo za nosečnice priporočeno dodajanje 1500–2000 IE na dan celo nosečnost, ob potrjeni okužbi (tudi asimptomatski) pa 14.000 IE 4 dni (če nosečnica prej ni jemala vitamina D), nato pa nadaljevanje s 1500–2000 IE na dan (29).

Toksičnost in teratogenost vitamina D

Presežki vitamina D v telesu lahko vodijo v hiperkalcemijo in hiperkalciurijo ter posledično v urolitiazo in nefrokalcinozo. Toksični učinki se pri odraslih pokažejo po večmesečnem jemanju > 10.000 IE vitamina D na dan ali potencialno ob enkratni dozi nad 300.000 IE (30), potencialno toksične so serumske koncentracije 25(OH)D nad 375 nmol/L, kar je z uživanjem pripravkov vitamina D praktično zelo težko doseči. V raziskavah, kjer so nosečnicam dajali različne doze vitamina D, tudi po 4000 IE na dan (23), niso poročali o negativnih učinkih na zdravje nosečnic ali novorojenčkov.

Do sedaj ni znanih podatkov o teratogenih učinkih suplementov vitamina D pri ljudeh. V nekaterih raziskavah na podganah in zajcih so opazovali potencialni feto-toksični učinek, odvisen od doze. Opazovali so zastoj v rasti, razvoju skeleta (motena osifikacija in kraniofacialna hipoplazija) in srčno-žilne nepravilnosti. V zaključkih so raziskovalci poudarili, da ni jasnih povezav s pomenom za ljudi (30). Pri ljudeh teratogeni učinek vitamina D še ni bil zabeležen, niti v primerih, ko so nosečnice jemale po 200.000 IE/dan (5 mg).

Raziskave na ljudeh in živalih potrjujejo, da pri normalnih koncentracijah vitamina D pri nosečnicah ne pride do presežkov vitamina D pri plodu (30).

Trenutno ni dokazov, da bi bilo koristno presejanje za pomanjkanje vitamina D v splošni populaciji, zato se ne priporoča (31, 32). Obstajajo predlogi, da bi opravljali rutinske meritve vitamina D pri ženskah z večjim tveganjem za pomanjkanje, vendar je zaradi cene testa lažje nadomeščati vitamin D, kar je v nosečnosti zelo varno (32). Poleg tega je potrebno upoštevati letni čas, ko bi se bodoči nosečnici določila koncentracija 25(OH)D. Ta je zaradi sezonskih vplivov poleti in zgodaj jeseni najvišja, pozimi in zgodaj spomladi pa najnižja. Določanje vitamina D v nosečnosti tudi sicer ni zanesljiv kazalec preskrbljenosti z vitaminom D, ker se v laboratorijih rutinsko določa celokupni 25(OH)D, torej vezan na VDBP (vezalno beljakovino za vitamin D; 90 % 25(OH)D je vezanega na to beljakovino), ostali del pa na albumine, le manj kot en odstotek tvori prosti 25(OH)D. Celokupna koncentracija 25(OH)D je lahko normalna, raven prostega in na albumine vezanega vitamina D (biorazpoložljivega 25(OH)D)

pa je (pre)nizka. V nosečnosti se namreč pod vplivom visokih ravni estradiola raven vezalne beljakovine VDBP znatno poveča in lažno zvečuje raven celokupnega 25(OH)D.

Vpliv pomanjkanja vitamina D na zaplete v nosečnosti

Nosečnostna sladkorna bolezen

Nosečnostna sladkorna bolezen je sladkorna bolezen, ki se prvič pojavi v nosečnosti. Incidenca v Evropi je 2–6 % (33), v ZDA pa 14 % (34). Na objavljeno incidenco zelo vpliva aktivno odkrivanje nosečnostne sladkorne bolezni. V Sloveniji smo ob uvedbi širšega presejanja in spremembi kriterijev opazili porast s 3,5 % do leta 2011 na 7,5 % leta 2012, pričakujemo pa lahko povečanje do 17 % (35).

Opazovalne raziskave o vplivu vitamina D na pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni so poročale nasprotujoče rezultate. Nekateri so poročali o višji pojavnosti nosečnostne sladkorne bolezni pri nižjih koncentracijah vitamina D (36–50), medtem ko druge raziskovalne skupine niso ugotavljale povezave (51–55). Objavljenih je bilo več metaanaliz opazovalnih raziskav in vse so poročale o višji pojavnosti nosečnostne sladkorne bolezni pri nižjih koncentracijah vitamina D (56–63).

Raziskave, ki so ugotavljale vpliv dodajanja vitamina D na pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni, so prav tako podale nasprotujoče rezultate (64–67). Avstralska raziskovalna skupina je vključila nosečnice, ki so imele pred dvajsetim tednom nosečnosti koncentracijo vitamina D pod 80 nmol/L. Ena skupina nosečnic je prejemala 5000 IE vitamina D dnevno, druga pa 400 IE. Med obema skupinama ni bilo ugotovljenih razlik v glukozni intoleranci med 26. in 28. tednom nosečnosti (64). Ameriška raziskovalna skupina je primerjala vpliv dodajanja 400 IE, 2000 IE in 4000 IE vitamina D dnevno na pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni in med temi skupinami ni bilo razlik v pojavnosti nosečnostne sladkorne bolezni (65). Kitajska raziskava pa je dokazala nižjo pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni pri nosečnicah, ki so dnevno prejemale 400–600 IE vitamina D. Metaanaliza interventnih raziskav z nadomeščanjem vitamina D je poročala o znižanem tveganju za nosečnostno sladkorno bolezen ob dodajanju vitamina D z RR 0,51 (68). Zadnji sistematični pregled literature je poročal o možnem vplivu vitamina D na pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni, vendar je bila moč dokazov šibka (69).

Nasprotujoči izsledki opazovalnih in interventnih raziskav nakazujejo kompleksno etiologijo nosečnostne sladkorne bolezni, na katero vpliva indeks telesne mase, genetsko nagnjenje, življenjski slog in pridobitev telesne mase v nosečnosti (54). Pomanjkanje vitamina D je pogostejše pri debelih nosečnicah, ki imajo tudi višjo pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni, kar dodatno oteži analizo vpliva vitamina D na pojav nosečnostne sladkorne bolezni (54). Ob tem gre pri opazovalnih raziskavah za analizo vpliva koncentracije vitamina D na določeni točki v nosečnosti na pojav nosečnostne sladkorne bolezni (58), kar povzroči, da je časovna povezava med koncentracijo vitamina D in razvijajočo se nosečnostno sladkorno boleznijo manj jasna (58). Glede na obstoječo literaturo je pomanjkanje vitamina D lahko eden izmed kofaktorjev pri razvoju nosečnostne sladkorne bolezni.

Hipertenzivne bolezni v nosečnosti

Ni še razjasnjeno, na kakšen način je spremenjen metabolizem vitamina D pri nosečnicah s preeklampsijo in hipertenzivnimi boleznimi (70).

Opazovalne raziskave so podale nasprotujoče rezultate glede vpliva ravni vitamina D na pojavnost hipertenzivnih bolezni v nosečnosti. Nekatere raziskovalne skupine so poročale o nižjih koncentracijah vitamina D pri ženskah s preeklampsijo in pri tistih, ki so kasneje razvile preeklampsijo (71–77), druge raziskovalne skupine niso ugotovile te povezave (78–81).

Izsledki metaanaliz si prav tako nasprotujejo. Harvey s sod. v analizi štirih opazovalnih raziskav ni ugotovil povezave med nizkimi koncentracijami vitamina D in pojavom preeklampsije (82). Druge metaanalize so poročale o višjem tveganju za pojav preeklampsije pri nižjih koncentracijah vitamina D (57, 70, 83, 84).

Dodajanje vitamina D ni privedlo do zmanjšane pojavnosti preeklampsije, kombinirano jemanje kalcija in vitamina D pa je bilo povezano z nižjim tveganjem za preeklampsijo v metaanalizi (68). Metaanaliza 27 randomiziranih kontroliranih raziskav je poročala o 57-odstotnem zmanjšanju tveganja za preeklampsijo ob dodajanju vitamina D ter 51-odstotnem zmanjšanju tveganja pri dodajanju kalcija (85). Zadnja metaanaliza interventnih raziskav z nadomeščanjem vitamina D je poročala o zmanjšanem tveganju za preeklampsijo z RR 0,48 (68).

Med raziskavami, ki so analizirale povezavo vitamina D s hipertenzivnimi boleznimi v nosečnosti, obstajajo razlike v definiciji hipertenzivnih bolezni, analizi kofaktorjev in času določitve vitamina D v nosečnosti. V večini raziskav je bilo vključenih malo nosečnic s preeklampsijo (82). Na koncentracijo vitamina D vpliva rasa, gestacijska starost in debelost, kar vse vpliva tudi na pojav preeklampsije. Trenutni dokazi kažejo, da je tveganje za hipertenzivne bolezni višje pri koncentracijah vitamina D v serumu nosečnic pod 50 nmol/L (70).

Obstajajo robustni dokazi, da dodajanje kalcija zmanjša tveganje za preeklampsijo (85, 86), ni pa jasno, če ima takšen vpliv tudi kombinirano jemanje kalcija in vitamina D. Kalcij bi morali dodajati pri nosečnicah, ki imajo v prehrani malo kalcija. Vitamin D je udeležen pri homeostazi kalcija, vzdrževanje normalnih ravni kalcija pa je povezano z normalizacijo krvnega tlaka (85).

Prezgodnji porod

Vitamin D lahko vpliva na patofiziologijo prezgodnjega poroda, saj vpliva na procese vnetja in imunomodulacije (87). Vlogo ima pri delovanju toll-like receptorjev (TLR), ki so pomembni za vzpostavitev prirojenega imunskega odgovora, ter pri delovanju regulatornih T celic (Treg) (88, 89). Pri pomanjkanju vitamina D je motena funkcija makrofagov, ki so odvisni od delovanja TLR (88).

Rezultati opazovalnih raziskav se razlikujejo. Večina opazovalnih raziskav (90–97) in metaanaliza (82) ni potrdila povezave med ravnmi vitamina D pri nosečnicah in prezgodnjim porodom, v kitajski raziskavi (98) pa je bilo pomanjkanje vitamina D povezano z višjim tveganjem za prezgodnji porod. Nižje vrednosti vitamina D so opazili tudi pri nosečnicah z dvojčki, ki so rodile pred 35. tednom nosečnosti (87). V opazovalnih raziskavah se razlikujejo definicije prezgodnjega poroda, analiza pridruženih dejavnikov, ki lahko vplivajo na koncentracijo vitamina D ali na prezgodnji porod, različna je tudi višina nosečnosti, v kateri so merili koncentracije vitamina D. Zaradi metodoloških pomanjkljivosti in nasprotujočih si rezultatov raziskav ni možno zanesljivo podpreti povezave med pomanjkanjem vitamina D in prezgodnjim porodom (99).

Povezava med pomanjkanjem vitamina D in prezgodnjim porodom je bila ugotovljena v ameriški raziskavi, kjer so bile vključene ženske različnih etničnih skupin (100). Koncentracijo vitamina D so merili ob prvem pregledu v nosečnosti in glede na izmerjeno koncentracijo so nosečnice prejele shemo dodajanja vitamina D. Meritve vitamina D so opravili še v 24. in 28. tednu nosečnosti. Ugotovili so 62 % nižje tveganje za prezgodnji porod pri ženskah, ki so imele v času poroda koncentracijo vitamina D nad 40 ng/mL (100 nmol/L), v primerjavi z ženskami s koncentracijami pod 20 ng/mL (50 nmol/L). Populacija žensk v tej raziskavi je reprezentativna za splošno populacijo, ker so bile vključene ženske različnih rasnih pripadnosti, socialno-ekonomskih statusov in pridruženih bolezni, kar je ena izmed prednosti te raziskave. Višje koncentracije vitamina D so bile povezane z nižjim tveganjem za spontani prezgodnji porod in za sproženi prezgodnji porod zaradi hipertenzije ali sladkorne bolezni pri materi (100). Obratna povezava med vitaminom D in prezgodnjim porodom je bila odkrita pri vseh rasah, kar nakazuje možnost, da bi nadomeščanje vitamina D lahko znižalo razliko v pogostosti prezgodnjega poroda med različnimi rasami (97, 100). Tudi druga ameriška raziskovalna skupina je ugotavljala za 57 % nižje tveganje za prezgodnji porod ob koncentracijah 25(OH)D nad 40 ng/mL (100 nmol/L) v primerjavi z nižjimi od 20 ng/mL (50 nmol/L) v 6 tednih pred porodom (101).

Obetavni rezultati intervencijskih raziskav potrebujejo potrditev z randomiziranimi kontroliranimi raziskavami, preden se bo lahko z gotovostjo priporočilo dodajanje vitamina D za zniževanje tveganja za prezgodnji porod.

Bakterijska vaginoza v nosečnosti

Glede vpliva vitamina D na pojavnost okužb v nosečnosti je večina raziskav osredotočena na vpliv vitamina D na bakterijsko vaginozo, verjetno zato, ker lahko povzroča resne zaplete v nosečnosti in jo je lahko dokazati. Vitamin D vpliva na izražanje antibakterijskih proteinov katelicidina in β-defenzina v različnih tkivih (102).

V ameriški raziskavi je bilo vključenih 469 nosečnic, polovica kavkaške in polovica afroameriške rase (103). Koncentracijo vitamina D so merili pred 16. tednom nosečnosti, ob tem so odvzeli tudi bakteriološki bris nožnice. Pomanjkanje vitamina D je bilo povezano z višjo pojavnostjo bakterijske vaginoze pri temnopoltih, ne pa pri belopoltih (103). V drugi ameriški raziskavi na 146 nosečnicah različnih rasnih pripadnosti so bile pri ženskah z bakterijsko vaginozo ugotovljene nižje koncentracije vitamina D (92). Hensel s sod. je poročal, da je pomanjkanje vitamina D povezano z bakterijsko vaginozo pri nosečnicah, ne pa pri ženskah, ki niso noseče (104). Po drugi strani švicarska opazovalna raziskava ni ugotovila povezave med pomanjkanjem vitamina D in pojavnostjo bakterijske vaginoze (105). Metaanaliza treh opazovalnih študij je ugotovila statistično značilno povezavo med pomanjkanjem vitamina D in pojavom bakterijske vaginoze, vendar ob različnih mejnih vrednostih vitamina D, poleg tega se je metodologija teh raziskav zelo razlikovala. Avtorji so zaključili, da trenutno ni dovolj dokazov, da bi lahko priporočali dodajanje vitamina D za zmanjševanje pojavnosti bakterijske vaginoze v nosečnosti (82). Ob tem randomizirane interventne raziskave niso ugotovile pozitivnega učinka dodajanja vitamina D na pojavnost bakterijske vaginoze v nosečnosti (23, 65, 106).

Porod s carskim rezom

Predvidevali so, da je možen razlog za višji odstotek porodov s carskim rezom pri ženskah s pomanjkanjem vitamina D manjša mišična moč, kar vodi v podaljšan porod (107).

Izsledki opazovalnih raziskav se razlikujejo. Dve ameriški raziskavi sta poročali o višjem tveganju za carski rez ob nižjih izmerjenih koncentracijah vitamina D v nosečnosti (107, 108). Druge opazovalne raziskave (91, 109, 110) in metaanaliza opazovalnih raziskav niso dokazale povezave med koncentracijo vitamina D in porodom s carskim rezom (111). Tudi dve metaanalizi randomiziranih kontroliranih raziskav nista našli povezave med nadomeščanjem vitamina D in zmanjšanjem tveganja za porod s carskim rezom (27, 111). Na odločitev za carski rez vplivajo številni dejavniki, zato je težko realno ugotoviti, kakšen vpliv ima vitamin D na porod s carskim rezom (82).

Širok razpon indikacij za elektivni in urgentni carski rez ter metodološke razlike med raziskavami predstavljajo glavno oviro pri analizi povezave med vitaminom D in porodom s carskim rezom. Trenutno ni dovolj dokazov, da bi lahko priporočili dodajanje vitamina D v nosečnosti za zmanjševanje tveganja za porod s carskim rezom.

Vpliv pomanjkanja vitamina D med nosečnostjo na zdravje novorojenčka

Hipokalcemija pri novorojenčkih

Hipovitaminoza D pri materi lahko poveča tveganje za hipokalcemijo pri novorojenčku (112, 113) in pojav njenega najbolj resnega zapleta – konvulzij. Hipokalcemija v obdobju novorojenčka ima številne vzroke. S pomanjkanjem vitamina D je povezana zlasti t. i. pozna hipokalcemija (*angl.* late-onset neonatal hypocalcemia), ki se pojavi 5–10 dni po rojstvu (114). Izsledki nekaterih raziskav kažejo, da višje ravni vitamina D pri nosečnicah (> 62 nmol/L oz. 25 ng/mL) novorojenčka ne varujejo pred hipokalcemijo (114) ter da tveganje hipokalcemije pri novorojenčku lahko znižamo z dodajanjem vitamina D pri nosečnici. Delvin in sodelavci so že pred več kot 30 leti dokazali, da vsakodnevno jemaje 1000 IE vitamina D v tretjem trimesečju nosečnosti ugodno vpliva na homeostazo kalcija pri novorojenčkih (115).

Mineralizacija in morfologija kosti

Pomanjkanje vitamina D pri materi med nosečnostjo lahko vpliva na mineralizacijo in morfologijo kosti pri novorojenčku (112). Weiler in sodelavci so pri novorojenčkih s pomanjkanjem vitamina D (vrednosti < 27,5 nmol/L) ugotovili nižjo kostno maso (*angl.* whole-body bone mineral content*,* BMC) (116). O podobnih rezultatih so poročali tudi Viljakainen s sodelavci (117), poročali so tudi o povezanosti pomanjkanja vitamina D pri nosečnicah s kostno gostoto kasneje v otroškem obdobju (118, 119). V prospektivni kohortni raziskavi, v katero je bilo vključenih skoraj 70.000 otrok, so Sayers in sodelavci ugotovili, da je izpostavljenost matere UVB sončnemu sevanju v tretjem trimesečju povezana z otrokovo kostno maso pri starosti 9 let, kar kaže, da je vitamin D vključen v razvoj okostja pri otrocih (119). Mehanizmi, ki so vzrok dolgoročnega učinka znotrajmaterničnega okolja, še niso povsem pojasnjeni, vključujejo pa t. i. fetalno programiranje endokrinega sistema, ki vpliva na presnovo okostja. Morda pomanjkanje vitamina D med nosečnostjo moti transport kalcija skozi posteljico in tako zmanjša kopičenje mineralov v kosteh pri plodu, kar kasneje vpliva na razvoj kosti (112, 118).

Porodna masa

Povezanost med porodno telesno maso novorojenčka in ravnijo ali vnosom vitamina D pri materi ostaja nejasna, patofiziološka osnova pa je predvsem vpliv vitamina D na delovanje posteljice. Pomanjkanje vitamina D v nekaterih raziskavah povezujejo z večjo verjetnostjo nizke porodne mase pri novorojenčku (120, 121), izsledki drugih raziskav pa kažejo, da so bili novorojenčki s pomanjkanjem vitamina D v povprečju celo težji in daljši od novorojenčkov z zadostno ravnijo vitamina D (116). V vseh raziskavah tudi niso potrdili manjšega tveganja nizke porodne mase ob nadomeščanju vitamina D oz. ob višjih ravneh vitamina D pri materi (83, 91, 111).

Bärebring in sodelavci so preučili povezanost med ravnijo vitamina D v zgodnji in pozni nosečnosti ter spremembami v statusu vitamina D med nosečnostjo z verjetnostjo rojstva novorojenčka, premajhnega za višino nosečnosti in z nizko porodno maso. V prospektivno kohortno raziskavo so vključili 2052 nosečnic, pri katerih so raven vitamina D določili v prvem in v tretjem trimesečju. Višja raven vitamina D v tretjem trimesečju (≥ 100 nmol/L v primerjavi z < 30 nmol/L) je bila povezana z manjšo verjetnostjo rojstva novorojenčka, premajhnega za višino nosečnosti ali novorojenčka z nizko porodno maso. Raven vitamina D v prvem trimesečju ni bila povezana z verjetnostjo rojstva novorojenčka, premajhnega za višino nosečnosti ali novorojenčka z nizko porodno maso (122). Zaključki metaanalize pa potrjujejo, da je dodajanje vitamina D med nosečnostjo povezano z nižjim tveganjem za rojstvo novorojenčka premajhnega za višino nosečnosti in z izboljšano rastjo novorojenčkov. Dodajanje vitamina D v odmerku ≤ 2000 IE/dan med nosečnostjo je zmanjšalo tveganje za smrt ploda ali novo-rojenčka, odmerki, večji od 2000 IE/dan, pa niso imeli tega učinka (123).

Okužbe in alergijske bolezni

Opazili so povezavo med ravnjo vitamina D v popkovnični krvi ter tveganjem za okužbe in alergijske bolezni v zgodnjem otroštvu; pri nižjih vrednostih so ugotovili večje tveganje za pojave ekcema, atopijskega dermatitisa in astme, saj naj bi bilo pomanjkanje vitamina D vključeno v patogenezo teh bolezni zaradi vpliva na delovanje imunskega sistema (124, 125), saj vitamin D sodeluje v procesih pridobljene in prirojene imunosti (126). Omenjajo tudi zaščitno vlogo zadostnega vnosa vitamina D v času nosečnosti, ki naj bi zmanjšala tveganje astme in alergijskega rinitisa pri otrocih v starosti 5 let (127). Rezultati raziskav sicer niso skladni, saj dokazov za zaščitni vpliv izpostavljenosti vitamina D v maternici na razvoj imunskega sistema še ni dovolj (128). V nekaterih izmed raziskav niso pokazali nikakršne povezave med ravnijo vitamina D v popkovnični krvi in tveganjem nastanka astme ali atopije (129). Študiji, ki sta preučevali izid otrok mater, ki so prejemale večje odmerke vitamina D (VDAART in COPSAC), sta imeli podobne primarne rezultate, povezane s piskanjem in astmo v zgodnjem otroštvu, saj je skupna analiza pokazala, da je vitamin D znatno zmanjšal incidenco astme ali ponavljajoče se piskanje pri potomcih do tretjega leta starosti (130). Vendar pa spremljanje otrok v eni od študij ni pokazalo trajnih učinkov, tako da je bila razširjenost diagnoz astme do starosti 6 let podobna med skupino z vitaminom D in kontrolnimi skupinami (131).

Preučevali so tudi povezavo med ravnijo vitamina D in akutnim bronhiolitisom ter v nekaterih raziskavah pokazali, da je razširjenost hipovitaminoze D pri dojenčkih z bronhiolitisom pomembno večja kot pri zdravih dojenčkih, ter da resnost akutnega bronhiolitisa z zmanjšanjem koncentracije serumskega vitamina D narašča (132), medtem ko glede na rezultate drugih raziskav raven vitamina D med prebolevanjem bronhiolitisa ni povezana z resnostjo bolezni (133).

Zaključek

Opravljenih je bilo precej zelo različnih raziskav, ki so ocenjevale vlogo vitamina D pri različnih zapletih v nosečnosti in pri novorojenčkih. Raziskave se medsebojno razlikujejo glede na vrsto (opazovalne, randomizirane), na intervencijo (dodajanje različnih odmerkov vitamina D), definicije normalnih vrednosti vitamina D, pa tudi glede na definicije bolezni, ki jih raziskujejo, glede vključenih skupin ali populacij, zato jih je težko, celo nemogoče medsebojno primerjati in težko je povzeti dokončne, klinično uporabne zaključke.

Vsak tip raziskav ima določene prednosti in slabosti. Opazovalne raziskave in njihove metaanalize pogosto potrdijo povezavo med pomanjkanjem vitamina D in določenim zapletom v nosečnosti, vendar je potrebno upoštevati tudi njihovo pristranost v smislu možnih dodatnih vplivov, ki niso bili upoštevani. Po drugi strani nekatere randomizirane kontrolirane suplementacijske raziskave niso ugotovile povezave med dodajanjem vitamina D in znižanjem tveganja za zaplete v nosečnosti. Razlog je lahko premajhno število udeleženk v raziskavah, neustrezni odmerki, prepozen začetek nadomeščanja, ne-jemanje vitamina D, lahko pa povezave tudi v resnici ni.

Kljub številnim težavam pri interpretaciji raziskav trenutni dokazi (metaanaliza 2019; ref. 68) kažejo na možen ugoden učinek dodajanja vitamina D pri zmanjševanju tveganja za preeklampsijo, prezgodnji porod in nosečnostno sladkorno bolezen. Dodajanje vitamina D v priporočenih odmerkih je v nosečnosti varno in se zaradi možnih ugodnih učinkov priporoča. V multivitaminskih tabletah za nosečnice, ki jih priporočamo 3 mesece pred zanositvijo, med nosečnostjo in dojenjem, so poleg folne kisline in železa, še drugi vitamini, med njimi običajno tudi vitamin D_3, običajno 400 IE v eni tableti. Seveda je ženske potrebno opozoriti na zdravo prehrano in primerno izpostavljanje soncu, da se zagotovi dovolj visoke ravni vitamina D v telesu. Tveganja za predoziranje s priporočenimi odmerki ni, tudi z večjimi odmerki je tveganje izjemno majhno (glej poglavje Intoksikacija z vitaminom D). Teratogenih učinkov vitamina D na plod pri ljudeh niso zaznali.

Zaradi splošno razširjenega pomanjkanja vitamina D v slovenski populaciji, še posebej med ženskami, starimi od 18 do 65 let (v razširjenem zimskem času jih ima 44,5 % hudo pomanjkanje (< 30 nmol/L), skoraj 90 % pa pomanjkanje 25(OH)D (< 50 nmol/L)) (134) predvidevamo, da imajo podobno pomanjkanje tudi nosečnice. Zato je cilj doseči normalne ravni 25(OH)D v vsej populaciji žensk, še posebej pri (bodočih) nosečnicah, in sicer vsaj nad 50 nmol/L, po možnosti pa nad 75 nmol/L. Zaključki raziskav o smiselnosti presejalnih programov za odkrivanje nosečnic, ki imajo nizke vrednosti vitamina D, so pokazali, da presejanje ni smiselno, saj je bistveno dražje kot uvedba splošnega priporočila za redno jemanje vitamina D vsem nosečnicam.

Dosedanje dodajanje vitamina D pri nosečnicah v odmerkih 400 IE ni dovolj za vzdrževanje normalnih ravni vitamina D. Ker v več raziskavah z večjimi odmerki (tudi do 4000 IE na dan) ni bilo nobenih neželenih učinkov (23) in so v eni raziskavi potrdili, da šele s 1200 IE dosežemo primerne ravni 25(OH)D v popkovnični krvi novorojencev za preprečevanje rahitisa (135), skladno s tujimi smernicami priporočamo redno jemanje vitamina D v času načrtovanja nosečnosti, v nosečnosti in med dojenjem v odmerku 800–1000 IE na dan in dvojne odmerke v primeru debelosti. Presejanja in iskanja nosečnic, ki imajo nizke vrednosti vitamina D v krvi, ne priporočamo, ker je bistveno dražje in manj smiselno kot uvedba splošnega priporočila za redno jemanje višjih odmerkov vitamina D, upoštevajoč visoko ceno določitve 25(OH)D, odvisnost ravni 25(OH)D od letnega časa in lažno višje vrednosti 25(OH)D v nosečnosti zaradi porasta ravni vezalne beljakovine za vitamin D pod vplivom visokih ravni estrogenov. Izjema so ženske, ki imajo številne dejavnike tveganja za pomanjkanje in ne prejemajo vitamina D.

Pri njih priporočamo meritve 25(OH)D v serumu. Med le-te spadajo nosečnice nekavkazijske rase, nosečnice z zmanjšano izpostavljenostjo soncu (zakrite ženske), debele nosečnice, nosečnice s povečanim tveganjem za preeklampsijo, nosečnice, ki so že rodile otroka z rahitisom, nosečnice s hipokalcemijo ter adolescentne nosečnice (32).

Ob jasnem zavedanju, da prospektivni dokazi o optimalnem dnevnem odmerku vitamina D za ženske v rodnem obdobju in v načrtovanju nosečnosti še niso na voljo, priporočamo, da ženske pred načrtovano nosečnostjo in med njo jemljejo 800–1000 IE vitamina D na dan, ženske s čezmerno telesno maso in debelostjo pa dvojne dnevne odmerke (1600–2000 IE). Ženskam z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina D (navedene so zgoraj) pa priporočamo višje odmerke in sicer 1000–2000 IE za normalno prehranjene in dvojne odmerke za ženske z debelostjo. Največji še dovoljeni dnevni odmerek vitamina D za odrasle, tudi za nosečnice, je po vseh obstoječih smernicah 4000 IE. Jemanje večjih odmerkov na daljše časovne intervale (enkrat tedensko ali mesečno) odsvetujemo.

Literatura

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266–81.
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;96(7):1911–30.
3. Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. Int J Womens Health. 2013;5:333–43.
4. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol. 2009;202(5):e421–e429.
5. Bennett SE, McPeake J, McCance DR, Manderson JG, Johnston P, McGalliard R, et al. Maternal vitamin D status in type 1 diabetic pregnancy: impact on neonatal vitamin D status and association with maternal glycaemic control. PLoS One. 2013;8(9):e74068.
6. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. Metabolism. 2018;86:112–23.
7. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):520S–528S.
8. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;201:105669.
9. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. Nutrients. 2012;4(3):208–30.
10. Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Pečovnik Balon B, Gorenjak M, Maver U, et al. Determinants of maternal vitamin D concentrations in Slovenia: A prospective observational study. Wien Klin Wochenschr. 2017;129(1–2):21–8.
11. Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Pečovnik Balon B, Gorenjak M, Maver U, et al. Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;181:6–9.
12. Bartoszewicz Z, Kondracka A, Krasnodebska-Kiljańska M, Niedźwiedzka B, Popow M, Ambroziak U, et al. Vitamin D insufficiency in healthy pregnant women living in Warsaw. Ginekol Pol. 2013;84(5):363–7.
13. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Moreno-Reyes R. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey. PLoS One. 2012;7(8):e43868.
14. Bjørn Jensen C, Thorne-Lyman AL, Vadgård Hansen L, Strøm M, Odgaard Nielsen N, Cohen A, et al. Development and validation of a vitamin D status prediction model in Danish pregnant women: a study of the Danish National Birth Cohort. PLoS One. 2013;8(1):e53059.

15. Treiber M, Mujezinović F, Pečovnik Balon B, Gorenjak M, Maver U, Dovnik A. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes. J Int Med Res. 2020;48(10):300060520955001.

16. Soltirovska Salamon A, Benedik E, Bratanič B, Velkavrh M, Rogelj I, Fidler Mis N, et al. Vitamin D Status and Its Determinants in Healthy Slovenian Pregnant Women. Ann Nutr Metab. 2015;67(2):96–103.

17. Duh K, Budič P. Vpliv antropometričnih mer, vitamina D in adiponektina pri materah na rast, mineralno kostno gostoto ter pojavnost alergijskih bolezni pri otrocih. Ljubljana: nagrada: Fakultetno Prešernovo priznanje za leto 2017.

18. Takaoka N, Nishida K, Sairenchi T, Umesawa M, Noguchi R, Someya K, et al. Changes in vitamin D status considering hemodilution factors in Japanese pregnant women according to trimester: A longitudinal survey. PLoS One. 2020;15(10):e0239954.

19. Jan Mohamed HJ, Rowan A, Fong B, Loy SL. Maternal serum and breast milk vitamin D levels: findings from the Universiti Sains Malaysia Pregnancy Cohort Study. PLoS One. 2014;9(7):e100705.

20. Song SJ, Zhou L, Si S, Liu J, Zhou J, Feng K, et al. The high prevalence of vitamin D deficiency and its related maternal factors in pregnant women in Beijing. PLoS One. 2013;8(12):e85081.

21. Cadario F, Savastio S, Magnani C, Cena T, Pagliardini V, Bellomo G, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Native versus Migrant Mothers and Newborns in the North of Italy: A Call to Act with a Stronger Prevention Program. PLoS One. 2015;10(6):e0129586.

22. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(4):536–41.

23. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2341–57.

24. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. Calcif Tissue Int. 2013;92(2):128–39.

25. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016; 164:148–55.

26. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2016;1:CD008873.

27. Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. J Acad Nutr Diet. 2020;120(5):898–924.e4.

28. Bialy L, Fenton T, Shulhan-Kilroy J, Johnson DW, McNeil DA, Hartling L. Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: an overview of 42 systematic reviews. BMJ Open. 2020;10(1):e032626.

29. Pfeifer M, Siuka D, Pravst I, Ihan A. Priporočila za nadomeščanje holekalciferola (vitamina D3) v obdobjih respiratornih okužb in za nadomeščanje holekalciferola pri posameznikih s COVID-19; 2020 [cited 2022 Jan 15]. Available from: https://www.kclj.si/dokumenti/FINAL_Okt_2020_PRIPOROCILA_VITAMIN_D_in_covid-19_za_infektologe.pdf.

30. Roth DE. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. J Perinatol. 2011;31(7):449–59.

31. Michos ED, Kalyani RR, Segal JB. Why USPSTF Still Finds Insufficient Evidence to Support Screening for Vitamin D Deficiency. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e213627.

32. Vitamin D in pregnancy. Scientific impact paper No. 43; 2014 [citirano 15. 1. 2022]. Available from: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip 43/.

33. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. Diabet Med. 2012;29(7):844–54.

34. Dominguez LJ, Martínez-González MA, Basterra-Gortari FJ, Gea A, Barbagallo M, Bes-Rastrollo M. Fast food consumption and gestational diabetes incidence in the SUN project. PLoS One. 2014;9(9):e106627.

35. Čokolič M, Zavratnik A, Steblovnik L. Sladkorna bolezen in nosečnost. V: Takač I in Geršak K. Ginekologija in perinatologija, 2016.

36. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, VanderStoep A, et al. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. Paediatr Perinat Epidemiol. 2015;29(3):200–10.

37. Wang O, Nie M, Hu YY, Zhang K, Li W, Ping F, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. Biomed Environ Sci. 2012;25(4):399–406.

38. Xu C, Ma HH, Wang Y. Maternal Early Pregnancy Plasma Concentration of 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. Calcif Tissue Int. 2018;102(3):280–86.

39. Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(6):560.e1-8.

40. Al-Ajlan A, Al-Musharaf S, Fouda MA, Krishnaswamy S, Wani K, Aljohani NJ, et al. Lower vitamin D levels in Saudi pregnant women are associated with higher risk of developing GDM. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):86.

41. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, Ménard J, Ardilouze JL, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2014;51(4):609–16.

42. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(1):27–32.

43. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. PLoS One. 2008;3(11):e3753.

44. Iqbal S, Malik M, Bano G. Serum Vitamin D levels and gestational diabetes mellitus: analysis of early pregnancy cohort from a teaching hospital of Kashmir Valley. J Family Med Prim Care. 2020;9(8):4323–8.

45. Al-Shafei AI, Rayis DA, Mohieldein AH, El-Gendy OA, Adam I. Maternal early pregnancy serum level of 25-Hydroxyvitamin D and risk of gestational diabetes mellitus. Int J Gynaecol Obstet. 2021;152(3):382–5.

46. Chen GD, Pang TT, Li PS, Zhou ZX, Lin DX, Fan DZ, et al. Early pregnancy vitamin D and the risk of adverse maternal and infant outcomes: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):465.

47. Fernando M, Ellery SJ, de Guingand D, Marquina C, Lim S, Harrison CL, et al. Early Pregnancy Vitamin D Binding Protein Is Independently Associated with the Development of Gestational Diabetes: A Retrospective Cohort Study. J Clin Med. 2020;9(7):2186.

48. Rajput R, Vohra S, Nanda S, Rajput M. Severe 25(OH) vitamin-D deficiency: A risk factor for development of gestational diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(2):985–7.

49. Xia J, Song Y, Rawal S, Wu J, Hinkle SN, Tsai MY, et al. Vitamin D status during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort. Diabetes Obes Metab. 2019;21(8):1895–905.

50. Ede G, Keskin U, Cemal Yenen M, Samur G. Lower vitamin D levels during the second trimester are associated with developing gestational diabetes mellitus: an observational cross-sectional study. Gynecol Endocrinol. 2019;35(6):525–8.

51. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. Eur J Clin Nutr. 2009;63(5):646–52.

52. Whitelaw DC, Scally AJ, Tuffnell DJ, Davies TJ, Fraser WD, Bhopal RS, et al. Associations of circulating calcium and 25-hydroxyvitamin D with glucose metabolism in pregnancy: a cross-sectional study in European and South Asian women. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):938–46.

53. Eggemoen ÅR, Waage CW, Sletner L, Gulseth HL, Birkeland KI, Jenum AK. Vitamin D,

Gestational Diabetes, and Measures of Glucose Metabolism in a Population-Based Multiethnic Cohort. J Diabetes Res. 2018;2018:8939235.

54. Hauta-Alus HH, Viljakainen HT, Holmlund-Suila EM, Enlund-Cerullo M, Rosendahl J, Valkama SM, et al. Maternal vitamin D status, gestational diabetes and infant birth size. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):420.

55. Griew K, Nunn R, Fairbrother G, Tewari S. Early pregnancy vitamin D deficiency and gestational diabetes: Exploring the link. Aust J Gen Pract. 2019;48(11):797–802.

56. Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2012;23(5):465–9.

57. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(9):889–99.

58. Zhang MX, Pan GT, Guo JF, Li BY, Qin LQ, Zhang ZL. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients. 2015;7(10):8366–75.

59. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(5):959–66.

60. Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, Mousavi SF, Shirzadpour E, Moayeri A. Effects of Vitamin D Deficiency on Incidence Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:7.

61. Sadeghian M, Asadi M, Rahmani S, Akhavan Zanjani M, Sadeghi O, Hosseini SA, et al. Circulating vitamin D and the risk of gestational diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. Endocrine. 2020;70(1):36–47.

62. Wang L, Zhang C, Song Y, Zhang Z. Serum vitamin D deficiency and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Med Sci. 2020;16(4):742–51.

63. Hu L, Zhang Y, Wang X, You L, Xu P, Cui X, et al. Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: a Meta-Analysis. Cell Physiol Biochem. 2018;45(1):291–300.

64. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(7):1837–44.

65. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson C, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;136:313–20.

66. Zhang Q, Cheng Y, He M, Li T, Ma Z, Cheng H. Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial. Exp Ther Med. 2016;12(3):1889–95.

67. Yin WJ, Tao RX, Hu HL, Zhang Y, Jiang XM, Zhang MX, et al. The association of vitamin D status and supplementation during pregnancy with gestational diabetes mellitus: a Chinese prospective birth cohort study. Am J Clin Nutr. 2020;111(1):122–30.

68. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7(7):CD008873.

69. Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, et al. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6(6):CD012394.

70. O'Callaghan KM, Kiely M. Systematic Review of Vitamin D and Hypertensive Disorders of Pregnancy. Nutrients. 2018;10(3):294.

71. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):5105–9.

72. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3517–22.

73. Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(2):149.e1–7.

74. Abedi P, Mohaghegh Z, Afshary P, Latifi M. The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women. Matern Child Nutr. 2014;10(2):206–12.

75. Baca KM, Simhan HN, Platt RW, Bodnar LM. Low maternal 25-hydroxyvitamin D concentration increases the risk of severe and mild preeclampsia. Ann Epidemiol. 2016;26(12):853–7.e1.

76. Muyayalo KP, Huang XB, Qian Z, Li ZH, Mor G, Liao AH. Low circulating levels of vitamin D may contribute to the occurrence of preeclampsia through deregulation of Treg /Th17 cell ratio. Am J Reprod Immunol. 2019;82(4):e13168.

77. Pashapour S, Golmohammadlou S, Behroozi-Lak T, Ghasemnejad-Berenji H, Sadeghpour S, Ghasemnejad-Berenji M. Relationship between low maternal vitamin D status and the risk of severe preeclampsia: A case control study. Pregnancy Hypertens. 2019;15:161–5.

78. Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. BJOG. 2010;117(13):1593–8.

79. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR; Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D_3 status and pregnancy outcome. Int J Gynaecol Obstet. 2012;116(1):6–9.

80. Yu CK, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. J Hum Hypertens. 2013;27(2):115–8.

81. Dalmar A, Raff H, Chauhan SP, Singh M, Siddiqui DS. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium, and calcium-regulating hormones in preeclamptics and controls during first day postpartum. Endocrine. 2015;48(1):287–92.

82. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. Health Technol Assess. 2014;18(45):1–190.

83. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2013;346:f1169.

84. Serrano-Díaz NC, Gamboa-Delgado EM, Domínguez-Urrego CL, Vesga-Varela AL, Serrano-Gómez SE, Quintero-Lesmes DC. Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. Biomedica. 2018;38 Suppl 1:43–53.

85. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Nutrients. 2017;9(10):1141.

86. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD001059.

87. Bodnar LM, Rouse DJ, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Spong CY, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin d and preterm birth in twin gestations. Obstet Gynecol. 2013;122(1):91–8.

88. Bodnar LM, Klebanoff MA, Gernand AD, Platt RW, Parks WT, Catov JM, et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. Am J Epidemiol. 2014;179(2):168–76.

89. Zahran AM, Zharan KM, Hetta HF. Significant correlation between regulatory T cells and vitamin D status in term and preterm labor. J Reprod Immunol. 2018;129:15–22.

90. Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. BJOG. 2010;117(13):1593–8.

91. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR; Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D_3 status and pregnancy outcome. Int J Gynaecol Obstet. 2012;116(1):6–9.

92. Dunlop AL, Taylor RN, Tangpricha V, Fortunato S, Menon R. Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol. 2011;2011:216217.

93. Bhupornvivat N, Phupong V. Serum 25-hydroxyvitamin D in pregnant women during preterm labor. Asia Pac J Clin Nutr. 2017;26(2):287–90.

94. Thorp JM, Camargo CA, McGee PL, Harper M, Klebanoff MA, Sorokin Y, et al. Vitamin D status and recurrent preterm birth: a nested case-control study in high-risk women. BJOG. 2012;119(13):1617–23.

95. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. Am J Clin Nutr. 2014;99(2):287–95.

96. Monier I, Baptiste A, Tsatsaris V, Senat MV, Jani J, Jouannic JM, et al. First Trimester Maternal Vitamin D Status and Risks of Preterm Birth and Small-For-Gestational Age. Nutrients. 2019;11(12):3042.

97. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, Boggess KA. A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. Am J Perinatol. 2011;28(9):667–72.

98. Chen YH, Fu L, Hao JH, Wang H, Zhang C, Tao FB, et al. Influent factors of gestational vitamin D deficiency and its relation to an increased risk of preterm delivery in Chinese population. Sci Rep. 2018;8(1):3608.

99. Dovnik A, Mujezinović F. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications. Nutrients. 2018;10(7):867.

100. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, Baggerly LL, et al. Maternal 25(OH)D concentrations ≥40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. PLoS One. 2017;12(7):e0180483.

101. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, Baggerly KA, French CB, Baggerly L, et al. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009-2011 rates. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;155(Pt B):245–51.

102. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(6):337–45.

103. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. J Nutr. 2009;139(6):1157–61.

104. Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(1):41.e1–9.

105. Christoph P, Challande P, Raio L, Surbek D. High prevalence of severe vitamin D deficiency during the first trimester in pregnant women in Switzerland and its potential contributions to adverse outcomes in the pregnancy. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20238.

106. Powell AM, Shary JR, Louden C, Ramakrishnan V, Eckard AR, Wagner CL. Association of Bacterial Vaginosis with Vitamin D in Pregnancy: Secondary Analysis from the Kellogg Pregnancy Study. AJP Rep. 2019;9(3):e226–e234.

107. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. Nutrients. 2012;4(4):319–30.

108. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):940–5.

109. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. Eur J Clin Nutr. 2014;68(8):925–30.

110. Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. Br J Nutr. 2012;108(11):1972–5.

111. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2015;103(5):1278–88. e4.

112. Karras SN, Anagnostis P, Bili E, Naughton D, Petroczi A, Papadopoulou F, et al. Maternal

vitamin D status in pregnancy and offspring bone development: the unmet needs of vitamin D era. Osteoporos Int 2014;25:795–805.

113. Ariganjoye R. Pediatric hypovitaminosis D: molecular perspectives and clinical implications. Glob Pediatr Health. 2017 Jan 18:4:2333794X16685504. doi: 10.1177/2333794X16685504.

114. Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. Pediatrics 2012;129:e1461–7.

115. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, Adeleine P, David LS. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. J Pediatr 1986;109:328–34.

116. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U, et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. CMAJ 2005;172:757–61.

117. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Makitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1749–57.

118. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. Lancet 2006;367:36–43.

119. Sayers A, Tobias JH. Estimated maternal ultraviolet B exposure levels in pregnancy influence skeletal development of the child. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:765–71.

120. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. J Steroid Biochem Mol Biol 2018;175:146–50.

121. Khalessi N, Kalani M, Araghi M, Farahani Z. The relationship between maternal vitamin D deficiency and low birth weight neonates. J Family Reprod Health 2015;9:113–7.

122. Bärebring L, Bullarbo M, Glantz A, Hulthén L, Ellis J, Jagner Å, et al. Trajectory of vitamin D status during pregnancy in relation to neonatal birth size and fetal survival: a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2018;18:51.

123. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality. JAMA Pediatr. 2018;172(7):635–45.

124. Palmer DJ, Sullivan TR, Skeaff CM, Smithers LG, Makrides M. Higher cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations reduce the risk of early childhood eczema: in children with a family history of allergic disease. World Allergy Organ J 2015;8:28.

125. Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle JC, Annesi-Maesano I. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2014;133:147–53.

126. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:26–34.

127. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. Clin Exp Allergy 2009;39:875–82.

128. Fried DA, Rhyu J, Odato K, Blunt H, Karagas MR, Gilbert-Diamond D. Maternal and cord blood vitamin D status and childhood infection and allergic disease: a systematic review. Nutr Rev 2016;74:387–410.

129. Visness CM, Sandel MT, O'Connor G, Gern JE, Jaffee KF, Wood RA, et al. Cord blood vitamin D concentrations are unrelated to atopy and wheeze in two diverse birth cohort studies. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1108–10 e2.

130. Wolsk H, Chawes BL, Litonjua A, Holis B, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. PLoS ONE 12(10):e0186657.

131. Brustad N, Bisgaard H, Stokholm J, et al. High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Asthma in Offspring at the Age of 6 Years. JAMA 2019;21(10):1003–5.

132. Moreno-Solis G, Fernandez-Gutierrez F, Torres-Borrego J, Torcello-Gaspar R, Gomez-Chaparro Moreno JL, Perez-Navero JL. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. Eur J Pediatr 2015;174:365–72.

133. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H, et al. Vitamin D levels are unrelated to the severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis among hospitalized infants. J Pediatric Infect Dis Soc 2015;4:182–8.

134. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, Blaznik U, Zaletel K, Oblak A, et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. Nutrients. 2020;12(6):1838.

135. Kiely M, Hemmingway A, O'Callaghan KM. Vitamin D in pregnancy: current perspectives and future directions. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017;9(6):145–54.

5

VIRI vitamina D

5.1 Ultravijolično sevanje in vitamin D

Borut Poljšak, Ana Benedičič, Tanja Cegnar, Barbara Perić, Borut Žgavec

Razlaga pojmov in kratic

UV sevanje

Ultravijolično (UV) sevanje z valovno dolžino 100–400 nm je relativno majhen del širokega elektromagnetnega spektra sevanj, katerim so izvor lahko Sonce ali umetni viri (npr. solarij).

MED

Z namenom merjenja bioloških učinkov UV sevanj je bil razvit koncept **»minimalne eritemske doze« (MED)**, ki določa prag za razvoj sončne opekline: 1 MED določa najmanjše UV sevanje, ki je zadostno za razvoj ostro omejene rdečine (eritem) 24 ur po izpostavitvi (1). MED variira med posamezniki od 100 Jm^{-2} do 1000 Jm^{-2}, ker je odvisna od različnih dejavnikov, tudi volumna melaninske frakcije v vrhnjici (etnično različno in odvisno od zagorelosti) in debeline poroženelega sloja vrhnjice (2, 3). Pri svetlopoltih in za sonce zelo občutljivih osebah 1 MED povzroči sevanje moči 200 Jm^{-2} (1), možna pa je znatna variabilnost tudi znotraj posameznega foto-tipa kože (4).

SED

Določanje rdečine oziroma MED je subjektivno in zato variabilno med več opazovalci, pri isti osebi pa je odvisno tudi od predhodnega izpostavljanja UV sevanju in od zagorelosti kože (5). Za zmanjšanje variabilnosti je bila predlagana **»standardna eritemska doza« (SED)**, ki pomeni fiksno dozo eritemskega UV sevanja 100 Jm^{-2} (4).

UV indeks

UV indeks (UVI) je od 1995 mednarodno sprejeta enotna mera za moč sončnih UV sevanj kot vodič prebivalstvu v organizaciji ustrezne zaščite pred soncem (6). UVI povezuje energijski tok sončnega UV sevanja z občutljivostjo kože – je 40-kratnik eritemsko uravnoteženega UV sevanja, izraženega v vatih na površino kvadratnega metra (Wm^{-2}) (7), oziroma polurno povprečje energijskega toka z valovno dolžino pod 400 nm, pri čemer upoštevamo občutljivost kože za različne valovne dolžine (8). Izraža obsevalno moč sonca v brezdimenzijskih enotah v razponu 0–16 pri čemer UVI = 1 odgovarja 0,025 W/m^2 eritemskega sevanja pri povprečni občutljivosti bele kože (8). Ker se UVI računa na enak način povsod po svetu, vemo na primer, da nas bo sonce ob vrednosti 10 enako hitro opeklo doma kot tudi kjerkoli drugod po svetu (8). V 2002 je Svetovna zdravstvena organizacija (*angl.* World Health Organization, WHO) v sodelovanju s partnerji izdala tudi praktični vodič za organizacijo zaščite pred soncem stopenjsko glede na vrednosti UVI (nizek UVI 1–2: zaščita ni potrebna; zmeren UVI 3–5 in visok UVI 6–7: potrebna zaščita; zelo visok UVI 8–10 in ekstremni UVI 11+: potrebna ekstremna zaščita) (9).

UV indeks ura (UVH)

Za oceno možne škode zaradi prejetega UV sevanja, ki mu je bil izpostavljen posameznik, je bistven produkt moči sevanja in časa izpostavljenosti: **UV indeks ura (UVH)** je novo orodje za informiranje javnosti glede doze sončnih sevanj, ki jo dobimo v določenem času. Izhajajoč iz definicije UVI pomeni, da ena UV indeks ura odgovarja 90 Jm^{-2} eritemsko uravnoteženega UV sevanja (10).

UV sevanje

Sončno sevanje sestavlja širok spekter elektromagnetnega valovanja. V vsakdanjem življenju so pomembni vidna svetloba ter infrardeče (IR, zaznamo kot toploto) in ultravijolično (UV) sevanje (11). Največji del energije sončnega sevanja, ki prispe do zemeljskega ozračja, pripada vidni svetlobi in infrardečemu sevanju; vsakemu pripada po 46 % celotne energije, približno 7 % celotne energije sončnega sevanja prispeva UV sevanje, ostalo sevanje pa manj kot 1 % celotne energije (9).

UV sevanje delimo na tri območja (12):

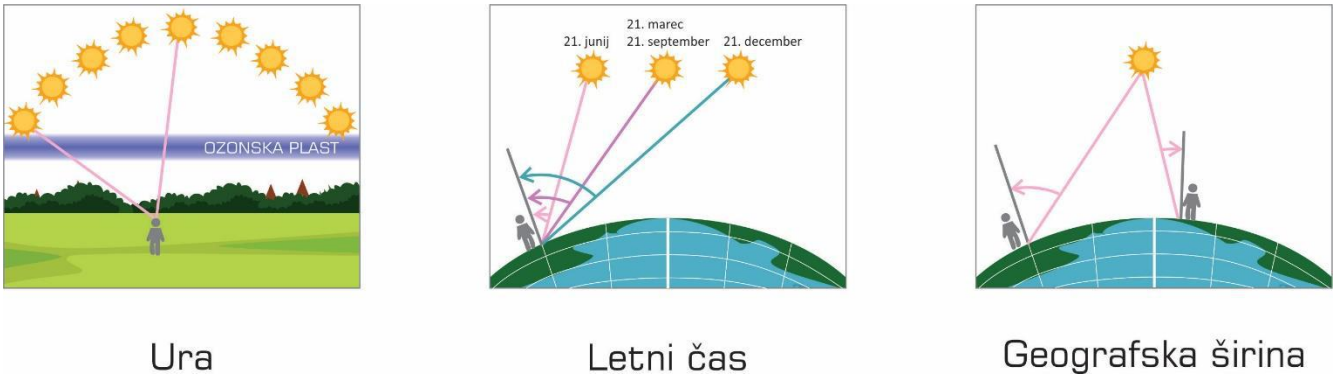
- Območje A (UVA) obsega valovne dolžine med 315 in 400 nm; ta del sevanja spodbuja tvorbo kožnega pigmenta, torej porjavelost kože, povzroča izgubljanje prožnosti kože in prispeva k prezgodnjemu staranju. To je starajoči (*angl.* aging) del UV sevanja. Tla doseže 95 % tega sevanja. Prehaja skozi vodo in običajno steklo. UVA, ki tudi prodira globlje v kožo, je lahko celo bolj imunosupresivno kot UVB sevanje.
- Območje B (UVB) z valovnimi dolžinami od 280 do 315 nm spodbudno vpliva na številne življenjsko pomembne procese, tudi tvorbo vitamina D; v prevelikih dozah povzroča resne poškodbe oči, opekline (zato ga označujemo kot opeklinski del UV sevanja (*angl.* burning)) in kožnega raka ter slabi imunski sistem (13). Večji del UVB sevanja vpije zaščitni ozonski plašč v ozračju že na višini med 12 in 50 km nad površjem in do tal prodre le manjši del tega sevanja. UVB sevanje prehaja skozi vodo, ne pa skozi steklo. Tla doseže okoli 5 % tega sevanja.
- V območju C (UVC) je sevanje valovne dolžine pod 280 nm, ki je energijsko najmočnejše. Je citotoksičen del UV sevanja. Ozračje ta del sevanja v celoti vpije, zato UVC sevanje ne doseže površine Zemlje.

Pri prehodu skozi zemeljsko ozračje se torej razmerja sevanja spremenijo; ozračje vpije večino UV in del infrardečega sevanja. UV sevanje tako doseže tla že močno oslabljeno, saj se absorbira UVC sevanje in večino UVB (9). Prepustnost ozračja za UVB sončno sevanje je odvisna od vsebnosti ozona in ne od ravni toplogrednih plinov v ozračju. Temperatura zraka ne vpliva na prepustnost za UV sevanje.

Valovna dolžina UV sevanja je pod 400 nm; je nevidno in zanj ljudje nimajo čutil, opazni so le njegovi učinki.

Višina sonca nad obzorjem določa, koliko UV sevanja pride do tal. Moč sončnega, in s tem tudi UV dela sončnega sevanja, se tekom dneva in leta spreminja. Ob jasnem nebu je moč UV sončnega sevanja največja ob enih popoldne po poletnem času, oz. ob sončnem poldnevu; takrat je sonce najvišje nad obzorjem. Velika je razlika med močjo pozimi in poleti, poleti je približno desetkrat močnejše kot pozimi. UV sončno sevanje ima krajšo valovno dolžino od vidne svetlobe, zato se v ozračju bolj sipa (9).

Višina sonca nad obzorjem je odvisna od geografske širine, letnega in dnevnega časa. Odločilno vpliva tudi nadmorska višina, vrsta in količina oblakov ter debelina zaščitnega ozonskega plašča. Daljša je pot sončnega sevanja skozi ozračje, bolj UV sončno sevanje oslabi. Na **Sliki 3** je prikazan vpliv dnevnega in letnega časa ter geografske širine na dolžino poti sončnega sevanja skozi ozračje. UV sončno sevanje je najmočnejše v tropskem pasu. V Sloveniji je UVB sevanje najmočnejše sredi dneva od maja do avgusta.



Slika 3: *Vpliv dnevnega in letnega časa ter geografske širine na dolžino poti sončnega sevanja skozi ozračje (14).*

Če je nebo oblačno, je moč sončnega sevanja manjša. Obstajajo velike razlike med prepustnostjo različnih vrst oblakov za UV sončno sevanje. Visoki koprenasti oblaki prepuščajo UV sevanje skoraj v celoti. Do 80 % UV sevanja pride skozi tanjše plasti oblakov in meglic. Nizki in debeli sloji oblakov zadržijo veliko večino UV sevanja. Ob deloma oblačnem vremenu s kopastim tipom oblakov je zaradi sipanja in odboja izpostavljenost UV sončnemu sevanju zelo različna; izpostavljenost je lahko celo podobna kot ob jasnem nebu.

UV sevanje se v ozračju sipa bolj kot vidna svetloba. Nižje, kot je sonce nad obzorjem, daljša je pot sevanja skozi zaščitno ozonsko plast, zato zjutraj moč UV sončnega sevanja narašča počasneje kot moč ostalega sončnega sevanja, prav tako pred sočnim zahodom UV sevanje hitreje oslabi kot ostalo sončno sevanje. Približno dve uri po sončnem vzhodu in dve uri pred sončnim zahodom pri tleh praktično ni UVB sončnega sevanja. Ob jasnem dnevu med 10. in 14. uro (po sončnem času) doseže tla 60 % vse dnevne energije UVB sevanja (9).

UV sevanje prodira v vodo bolje kot vidna svetloba, 40 % UV sevanja prodre 50 cm globoko v vodo.

K prejeti dozi UV sevanja se prišteva tudi odbiti del sevanja. UV sevanje se najbolje odbija od svežega snega; odboj je skorajda popoln in prejeta doza se skoraj podvoji. Precej šibkejši je odboj od vodne gladine, od peska in drugih površin, ki prav tako prispevajo k zvišanju prejete doze. Sipanje UV sončnega sevanja ter odboj od površin je sledeč; asfalt odbije od 4 do 9 %, bela stena okoli 22 %, na travniku se odbije do 5 %, peščena tla odbijejo od 15 do največ 25 % UV sevanja, vodna površina do desetine, pena na vodi do 30 % – pripisane vrednosti so orientacijske, saj so odvisne od dejanskih lastnosti snovi in površine. UVB sevanje ne prodira skozi navadno stavbno steklo, oziroma je prepustnost le 2-odstotna. Zaradi velikega dela razpršenega UVB sevanja, v senco za vidno svetlobo na robovih prodre do 50 %, v osrednji del sence manj (15).

Moč sončnega UV sevanja spomladi hitro narašča, jeseni pa hitro upada. V gorah je UV sevanje močnejše kot v nižinah, moč UV sevanja z naraščajočo nadmorsko višino narašča za okoli 4 % vsakih 300 m (16).

UV indeks

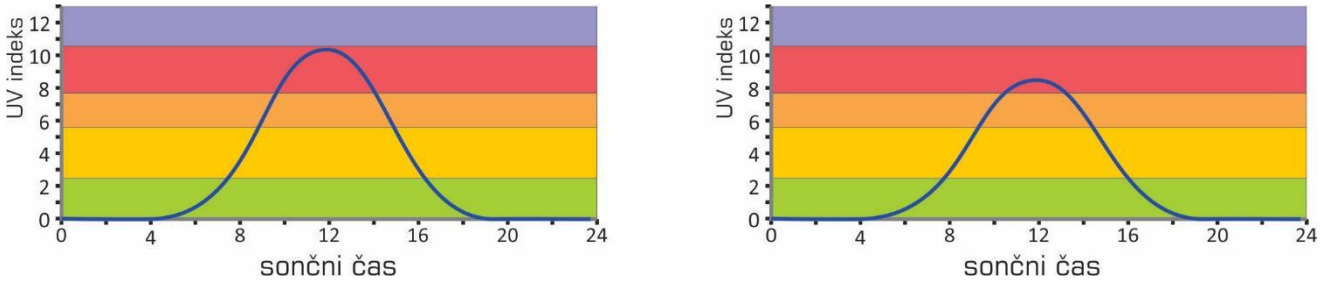
Svetovna zdravstvena organizacija (WHO), Mednarodna komisija za varstvo pred neionizirajočim sevanjem (ICNIRP), Program združenih narodov za okolje (UNEP) in Svetovna meteorološka organizacija (WMO) so priporočili način obveščanja javnosti o moči UV sončnega sevanja (9). V želji po enotnem in razumljivem načinu obveščanja ne glede na merski sistem priporočajo uporabo UV indeksa, ki povezuje energijski tok UVB sončnega sevanja na vodoravni površini z občutljivostjo kože. Je polurno povprečje eritemsko uravnoteženega energijskega toka UVB sevanja z valovno dolžino pod 400 nm in odraža jakost UV sevanja v določenem času in prostoru, ki lahko povzroči eritem kože. Tako dobljena vrednost je pomnožena s faktorjem, kar da kot rezultat brezdimen-

zijsko število v razponu od 0 do 16. Za določanje UV indeksa je upoštevana povprečna občutljivost bele kože (17). Najvišje vrednosti UV indeksa so v tropskem pasu in visokogorju.

Izmerjen eritemsko uravnotežen energijski tok UVB sevanja izražamo v mW/m^2, UV indeks pa je brezdimenzijsko število. UV indeks je razumljivejši za posredovanje. UV indeks računajo povsod po svetu na enak način, kar je bil cilj WMO in WHO (18). Preprosto shemo izpostavljenosti v odvisnosti od UV indeksa prikazuje **Slika 4**.

***Slika 4**: Lestvica UV indeksa.*

Sinoptične razmere vplivajo na debelino zaščitne ozonske plasti in s tem na moč UVB sončnega sevanja ter UV indeks (**Slika 5**).



***Slika 5**: Dnevni potek najvišjega UV indeksa sredi julija na nadmorski višini 300 m ob 15-odstotni tanjši (levo) in normalni (desno) zaščitni ozonski plasti, na vodoravni osi je sončni čas (17).*

Pri vrednostih UV indeksa med 0 in 2 je izpostavljenost UV sevanju nizka. V mesečnem povprečju je UV indeks v Sloveniji v tem območju novembra, decembra, januarja in februarja. Pri objavljanju UV indeksa ločimo nižinski svet in gorski svet. Po nižinah se konec februarja ob ugodnih vremenskih razmerah UV indeks že lahko povzpne na 3. Zmerna izpostavljenost, to so vrednosti od 3 do 5, je v povprečju značilna za marec in prvo polovico aprila ter drugo polovico septembra in oktober. Visoka je izpostavljenost pri vrednostih indeksa 6 in 7. Po nižinah je značilna za drugo polovico aprila in prvo polovico maja, drugo polovico avgusta in september. Pri vrednostih indeksa med 8 in 10 je izpostavljenost zelo visoka, pojavljati se začne maja in traja še v prvo polovico avgusta. Ekstremna je izpostavljenost pri vrednostih UV indeksa 11 in več. Tako visoko seže UV indeks v Sloveniji le v gorah v primeru nekoliko stanjšane zaščitne ozonske plasti junija in julija (19).

Tudi v dneh, ko je izpostavljenost zelo visoka, je po nižinah UV indeks do 2 v času od sončnega vzhoda do 8. ure po sončnem času in po 17. uri po sončnem času do sončnega zahoda.

Na spletnih straneh ARSO je objavljena največja dnevna vrednost UV indeksa ob jasnem vremenu, saj se oblačnost tekom dneva lahko hitro spreminja. Podatki so objavljeni v okviru Biovremenske napovedi na spletnem naslovu http://meteo.arso.gov.si/met/sl/weather/bulletin/bio/.

Povzetek dejavnikov, ki vplivajo na UV sevanje na zemeljski površini, povzema **Tabela 2**.

Tabela 2: *Povzetek pomembnejših dejavnikov, ki vplivajo na UV sevanje pri tleh.*

Dejavnik	Učinek
Dnevni čas	Maksimum je ob sončnem opoldnevu. Okrog 60 % dnevnega UVB sevanja poleti doseže tla med 10. in 14. uro po sončnem času, okrog 75 % pa med 9. in 15. uro po sončnem času. Velik vpadni kot ob sončnem vzhodu in zahodu povzroči neenakomerno oslabitev sončnega sevanja, kar se najbolj odraža na UVB sevanju.
Letni čas	Najmočnejše UV sevanje je v poznopomladnih in poletnih mesecih, najšibkejše pa v poznojesenskih in zimskih mesecih. Ko je sonce nizko nad obzorjem, je pot skozi zemeljsko ozračje daljša in slabenje UV sevanja močnejše, vpliv je precej večji na UVB sevanje kot na UVA sevanje.
Zemljepisna širina	V letnem povprečju je UVB sevanje najmočnejše na ekvatorju, kjer je spreminjanje tekom leta najmanjše. Večja je zemljepisna širina, večje so spremembe tekom leta.
Količina ozona v zemeljskem ozračju	Zaščitna ozonska plast v ozračju vpije vso kratkovalovno UVC in večino UVB sevanja. S tanjšanjem ozonske plasti prehaja več UVB sevanja do zemeljske površine. Stanjšanje ozonske plasti za 1 % pomeni 1,3-odstotno okrepitev sončnega UVB sevanja pri tleh. Razporeditev ozona je odvisna od nadmorske višine, zemljepisne širine, vremenskega tipa in meseca v letu.
Nadmorska višina	UV sevanje se okrepi za 4 % na vsakih 300 m nadmorske višine, na višini 1 km se okrepi od 10 do 12 %, manj za daljše valovne dolžine in bolj za krajše valovne dolžine.
Oblačnost in onesnaženje	Slabljenje UVB sevanja zaradi oblakov je odvisno od pokritosti neba z oblaki in prosojnosti oblakov. Visoki prosojni oblaki prepuščajo skoraj vso UVB sevanje. Aerosoli in fotokemični smog oslabijo UVB sevanje, v močno onesnaženih predelih ga lahko zmanjšajo za od 20 do 30 %.
Odboj od površin	Odboj od površin lahko znatno vpliva na prejeto dozo UVB sevanja. Svež sneg odbije okoli 90 % sevanja, pesek od 15 do 30 %, večina talnih površin odbije manj kot 10 %. Mirna gladina vode odbije do 10 %, če se peni do 30 %.

Drugi viri UV sevanja

Najbolj poznan umetni vir UV sevanja je solarij. Solariji so namenjeni umetnemu sončenju. Uporabljajo različne žarnice, ki oddajajo pretežno UVA in nekaj UVB sevanja. UVB sevanje povzroča porjavelost in sončne opekline kože. UVA sevanje ima daljšo valovno dolžino, prodira v globlje plasti kože in povzroča foto-staranje kože. Solariji nimajo pozitivnih zdravstvenih učinkov (20, 21).

UV sevanje se uporablja namensko v nekaterih delovnih procesih, nastaja pa tudi nenamensko, kot »stranski proizvod« – **Tabela 3** (22).

Tabela 3: *Ultravijolično (UV) sevanje različnih valovnih dolžin se uporablja kot del delovnih procesov ali nastaja nenamensko (22).*

Območje	Namenska uporaba v delovnem procesu	Naključni nastanek sevanja
UVC	- razkuževanje - fluorescenca (laboratorij) - fotolitografija	- tiskarsko sušenje - nekatere osvetlitve okolice in prostorov - nekatere projekcijske svetilke - obločno varjenje
UVB	- solarij - fototerapija - fluorescenca (laboratorij) - fotolitografija	- luči za razkuževanje - tiskarsko sušenje - nekatere osvetlitve okolice in prostorov - nekatere projekcijske svetilke - obločno varjenje
UVA	- fluorescenca (laboratorij, forenzika, zaznavanje ponaredb, označevanje lastnine, svetlobni učinki v zabavni industriji) - fototerapija - solarij - tiskarsko sušenje - vabe za insekte - fotolitografija	- luči za razkuževanje - osvetlitev okolice in prostorov - projekcijske svetilke - obločno varjenje

Blagodejni učinki UV sevanja

UV sevanje ima tako pozitivne kot negativne učinke na zdravje, saj predstavlja glavni vir vitamina D, sočasno pa ima dokazano rakotvorni učinek (23). S stališča javnega zdravja so pomembni tako škodljivi kot tudi blagodejni učinki izpostavljenosti UV sevanju na zdravje populacije. UV sevanje ima posredne in neposredne blagodejne učinke na zdravje.

Posredni učinki UV sevanja

Posredni učinki so vezani na tvorbo vitamina D, ki je potreben za normalno rast in skeletni razvoj ter blagodejno deluje na strukturo kosti, metabolizem mineralov, imunski sistem, incidenco nekaterih rakov in srčno-žilnih bolezni, kot tudi zmanjša verjetnost padcev in zlomov kosti (2, 24). Vitamin D vpliva na celični cikel in na vnetne

procese v telesu (25). Pomanjkanje vitamina D je neposredno povezano s povečano smrtnostjo, medtem ko zadostna količina vitamina D vpliva na zmanjšano celokupno umrljivost (13).

Neposredni učinki UV sevanja

Kljub znanemu vplivu UV sevanja na staranje kože in pojav kožnega raka, se ljudje pogosto namenoma izpostavljamo soncu in umetnim virom UV sevanja. Razlog je pozitiven vpliv tega sevanja na počutje. V predkliničnih in kliničnih študijah je dokazana z UV žarki povzročena zasvojenost, ki nas vodi v vse pogostejše izpostavljanje UV sevanju (26, 27). Ni pa to edini razlog za izpostavljenost. Tudi telesna aktivnost na prostem ima blagodejni učinek na duševno in telesno zdravje in tako zveča nenamerno izpostavljenost UV sevanju (28, 29). Številni avtorji navajajo, da je zmerna (kronična) izpostavljenost UV sevanju povezana z znatno zmanjšano pojavnostjo raka dojke, prostate, debelega črevesa oz. danke in ne-Hodgkinovega limfoma (30–34). Epidemiološke študije so pokazale manjšo incidenco raka dojk, debelega črevesa in prostate na geografskih območjih z intenzivnejšim sončnim sevanjem (35–37).

Raziskave potrjujejo, da imajo ob zmerni izpostavljenosti UV sevanju in zadostni preskrbljenosti z vitaminom D imunsko pogojene bolezni blažji potek, vključno z avtoimunskimi boleznimi, kot so revmatoidni artritis (38), kronična vnetna črevesna bolezen (39, 40), alergijska stanja, kot sta astma (41, 42) in anafilaksija (43, 44) ter multipla skleroza (45–52). Multipla skleroza je manj pogosta v bolj sončnih zemeljskih regijah (53). Izpostavljenost soncu je obratno sorazmerna s pogostostjo nekaterih okužb, tudi s tuberkulozo (54) in akutnimi okužbami dihalnih poti (55).

Raziskave na miših, ki so bile izpostavljene UV sevanju (sončni svetlobi), so pokazale, da le-ta zmanjša povečanje telesne mase in zavre razvoj znakov kardiometabolne disfunkcije, kljub hranjenju s hrano z visoko vsebnostjo maščob (56).

Kljub omejenemu številu epidemioloških in kliničnih raziskav, ki so ocenjevale vpliv izpostavljenosti sončni svetlobi ali UV sevanju, rezultati teh študij kažejo na zaviralni vpliv UV sevanj na razvoj debelosti in na presnovno disfunkcijo pri ljudeh preko UV sevanja inducirane tvorbe vitamina D, tvorbe dušikovega oksida, regulacije α-melanocite stimulirajočega hormona (α-MSH) in preko hem-oksigenaze, ki vplivajo na telesno maso in presnovo (57). Prav tako UV sevanje modulira vnetje v maščobnem tkivu s potencialnimi učinki na regulatorne T celice (56). UV sevanje vpliva na imunski sistem. Imunomodulatorna sposobnost UV sevanja je lahko koristna v primeru vnetnih in avtoimunskih bolezni in škodljiva v primeru kožnega raka in odziva na povzročitelje nalezljivih bolezni (58). Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je UV sevanje opredelila kot glavni eksogeni vzrok za nastanek kožnega raka (59).

Tri raziskave navajajo pozitivno povezavo med izpostavljenostjo sončnemu sevanju ter znižanjem krvnega tlaka (60–62). Pri ženski populaciji, zajeti v študiji, ki je imela navado aktivnega izpostavljanja soncu, se je tveganje za srčno-žilne bolezni in smrtnost, ki ni povezana z rakom, v primerjavi s tistimi, ki so se izogibale izpostavljanju soncu, znižala. Nekadilci, ki so se izogibali izpostavljanju soncu, so imeli podobno življenjsko dobo kot kadilci v skupini z najvišjo izpostavljenostjo soncu, kar kaže, da je izogibanje izpostavljanju soncu podoben dejavnik tveganja za smrt, kot je kajenje (63).

Del ugodnih učinkov UV sevanja na zdravje najverjetneje lahko pripišemo vitaminu D, katerega sintezo v koži UV sevanje spodbudi. Aktivna oblika vitamina D – 1,25-dihidroksivitamin D – nadzoruje več kot 200 genov, vključno s tistimi, ki so odgovorni za uravnavanje celične delitve, diferenciacije, apoptoze in procesa angiogeneze (24). Glede na dejstvo, da celični receptor za vitamin D (VDR) aktivira transkripcijske faktorje, ki uravnavajo približno 3 % človeškega genoma, bi lahko imel vitamin D še številne druge (še neraziskane) funkcije (64).

Na koncu naj omenimo še uporabnost/učinkovitost UVC oziroma dela UV sevanja na dezinfekcijo prostorov, naprav in zraka, kar je ob izbruhu novega koronavirusa pomemben ukrep za preprečevanje okužb (65, 66).

Izpostavljenost UV sevanju, potrebna za tvorbo vitamina D

Proces tvorbe vitamina D v koži aktivira UVB sevanje. Sinteza vitamina D se v jesenskem, zimskem in pomladanskem obdobju na severni in južni zemeljski polobli nad 40° zemljepisne širine zmanjša in preneha zaradi manjše intenzitete UVB sevanja (67). Brez nadomeščanja se pomanjkanje vitamina D razvije tudi v drugih pogojih zmanjšane izpostavljenosti UVB sevanju (npr. pri osebju podmornic in prebivalcih Antarktike po daljših obdobjih brez izpostavljanja soncu, pri prebivalcih, ki imajo z oblačili zakrito večino kože iz religioznih, kulturoloških ali drugih razlogov). Ocenjujejo, da za vzdrževanje serumske ravni 25 hidroksiholekalciferola (25(OH)D) pri odraslih in otrocih zadostuje do skupno 2 uri tedensko izpostavljanje soncu kože obraza in rok (razdeljeno na več kratkih nekajminutnih obdobij), a to izpostavljenost je pri posamezniku potrebno uskladiti z drugimi vplivi (67). Potrebno je vsaj 20 % telesne površine izpostaviti UVB sevanju, da bi se povečala koncentracija vitamina D v telesu (68).

Akcijski spekter UVB sevanja za sintezo vitamina D v koži je praktično isti kot akcijski spekter UVB sevanja za razvoj kožnega eritema (sončne opekline), invazivnega ploščatoceličnega karcinoma in drugih z UVB sevanjem povzročenih okvar (npr. solarnih/aktiničnih keratoz). Ključni podatek je, da sinteza vitamina D v nezaščiteni koži izzveni hitro po izpostavljenosti UVB sevanju (v 5–10 minutah v odvisnosti od vsebnosti 7-dehidroholesterola (7-DHH), pigmentacije in intenzivnosti UVB sevanja), zato daljše izpostavljanje soncu ne povečuje ravni vitamina D, zveča pa tveganje za razvoj kožnega raka (13).

V eksperimentalnih pogojih je bilo ocenjeno, da osebe z običajnimi aktivnostmi na prostem potrebujejo 0,3 minimalne eritemske doze (MED) UVB sevanja dnevno trikrat tedensko za normalno raven vitamina D. V srednji Evropi bi v zimskem času za 0,3 MED UVB potrebovali praktično cel dan izpostavljanja na prostem, v visokem poletju pa pri fototipu kože II le okrog 10 minut opoldanskega sonca (69).

V obdobju, ko vitamina D ni mogoče tvoriti s pomočjo svetlobe, je pričakovati mesečno zniževanje 25(OH)D za 6,25 nmol/L (70).

Nedavna metaanaliza iz leta 2021 ugotavlja, da so nizki odmerki, ki ne sprožajo eritema, bolj učinkoviti za sintezo vitamina D kot odmerki blizu minimalnega odmerka za eritem, saj majhna zelo kratka izpostavljanja (< 0,5 SED) privedejo do najbolj optimalne tvorbe vitamina D v koži. Povečanje izpostavljene površine kože poveča količino sintetiziranega vitamina D, čeprav ne nujno linearno; konstantno odmerjanje povzroči od odmerka odvisni plato, odziv na odmerek pa je največji na začetku režima odmerjanja. Avtorji študije opozarjajo še na veliko medosebno razliko v odzivu na izpostavljenost UV žarkom (71).

Vpliv rabe pripravkov za zaščito pred soncem na sintezo vitamina D

Fotokemična pretvorba 7-DHH v vitamin D v koži je neencimska reakcija, zato njeno hitrost omejuje le razpoložljivost 7-DHH in intenzivnost UVB sevanja. Številne raziskave so skušale odgovoriti na vprašanje, ali pripravki za zaščito pred soncem s sončnim zaščitnim faktorjem (SZF, *angl.* sun protecting factor, SPF) vplivajo na sintezo in raven vitamina D. V znanstveni literaturi obstaja malo dokazov, da SZF pripravki pri redni uporabi vplivajo na zmanjšanje koncentracije 25(OH)D, saj uporabniki ne nanašajo ustrezne debeline varovalnih pripravkov (2 mg cm^{-2}) in ne dovolj pogosto.

Lokalni ali topični pripravki za zaščito pred soncem so zasnovani tako, da absorbirajo sončno UVB sevanje (72). Pripravek s SZF 30 tako absorbira približno 95–98 % sončnega UVB sevanja. Zato lahko lokalna raba topičnih pripravkov za zaščito pred soncem s SZF zmanjša sposobnost tvorbe vitamina D v predelu kože, na katerega je bil pripravek nanešen (72, 73). Ugotavljanje vpliva posamičnih dejavnikov na status vitamina D pri posamezniku je oteženo zaradi hkratnega delovanja številnih intrinzičnih in ekstrinzičnih dejavnikov (npr. genetski polimorfizmi, pigmentacija kože glede na kožni fototip, starost, zdravje, izpostavljenost soncu) in variabilnosti le-teh. Poleg tega različni pripravki za zaščito pred soncem vsebujejo različne molekule in mehanizme za zaščito pred UV žarki (npr. različni kemični, fizikalni filtri). Na tem področju žal primanjkuje študij, ki bi natančneje opredelile, katere

so tiste spojine v sredstvih za zaščito pred soncem, ki motijo tvorbo ali metabolizem vitamina D, in katere ne, da bi lahko na tej osnovi pripravili priporočila glede izbire specifičnega pripravka. Nekatere redke študije, ki so bile opravljene, slonijo predvsem na in vitro podatkih za zgolj eno spojino v pripravku za zaščito pred soncem, npr. za oktokrilen (74).

Pregled novejše literature tako ne da povsem jasnega odgovora, ali uporaba pripravkov za zaščito pred soncem s SZF klinično pomembno zmanjšuje tvorbo vitamina D (75–77).

Po mednarodnem konsenzu iz leta 2019 za pripravke za zaščito pred soncem zato velja (78):

- raba pripravkov s SZF v vsakdanjem življenju in v rekreativne namene ne ogroža sinteze vitamina D v koži celo v pogojih optimalne rabe teh pripravkov, ker so za tvorbo potrebne zgolj sub-eritemogene doze UVB sevanja, bistveno večji vpliv imajo drugi načini zaščite pred soncem (npr. pokritost z oblačili in uporaba sence).

UVA sevanje ne prispeva k sintezi vitamina D. Visok UVA zaščitni faktor (UVA ZF) v širokospektralnih pripravkih pa izboljša preskrbljenost z vitaminom D z zmanjšanjem razpada vitamina D v neaktivne produkte. Pomisleki glede pomanjkljive tvorbe vitamina D ne smejo vplivati na smernice in nasvete za preprečevanje kožnega raka (79). Zato se dnevna zaščita pred soncem s ciljem preprečevanja sončnih opeklin, foto-staranja in kožnih rakov priporoča osebam vseh fototipov kože oziroma pigmentacije, potrebno pa jo je prilagoditi lokalnim vremenskim pogojem in aktivnosti (tj. iskanje sence, uporaba pokrival in oblačil ter sončnih očal in širokospektralnih varovalnih pripravkov za zaščito pred soncem na soncu izpostavljenih predelih). SZF naj bo prilagojen življenjskemu slogu (oblačenje, aktivnosti na prostem, prehrana), priporoča se raba širokospektralnih pripravkov z dodano UVA zaščito.

Dermatološka stroka zagovarja stališče, da je zaščita pred soncem pomembnejša od izpostavljanja soncu zaradi tvorbe vitamina D. Pri približno 40° zemljepisne širine na sončen poletni dan svetlopolta oseba potrebuje 10 minut od dva- do trikrat tedensko izpostavljanja kože glave in okončin. Pri temnejši pigmentaciji kože ali na oblačen dan se potreben čas podaljša do skupno največ 30 minut. Daljše izpostavljanje soncu ter zagorelost kože pa nasprotno zmanjšujeta tvorbo in zaradi nastajanja neaktivnih oblik nižata raven vitamina D.

Tveganje za pomanjkanje vitamina D

Pri osebah, ki vsakodnevno skozi vse leto izvajajo kombinirano zaščito pred UV sevanjem s hkratno uporabo pokrivnih oblačil in pokrival ter širokospektralnih varovalnih pripravkov z najvišjimi SZF ter se zadržujejo v zaprtih prostorih, je potrebno pomisliti na pomanjkanje vitamina D. V to skupino sodijo bolniki z genetskimi ali pridobljenimi fotosenzitivnimi boleznimi in bolniki po prebolelem kožnem raku, bolniki na imunosupresivni terapiji (npr. po transplantaciji organov) ter osebe z malabsorpcijskimi sindromi. Tem osebam tako svetujemo ustrezno dodajanje vitamina D (ciljna raven 25(OH)D v serumu vsaj 50 nmol/L oz. 20 mcg/L) (78).

Zaključek

Letni časi in zemljepisna širina pomembno vplivajo na kožno sintezo vitamina D (holekalciferola) (80). UV sevanje je v Sloveniji poleti močnejše, ker je sonce veliko višje na nebu, dnevi so daljši in več je sončnega vremena. UV sevanje se pozimi v Sloveniji zmanjša zaradi nizkega vpadnega kota sončnih žarkov in s tem daljše poti skozi ozračje, kratkih dni in večjega števila oblačnih dni. Majhna količina UVB sevanja v zimski sončni svetlobi in pokritost kože z obleko, ne omogočata spodbujanja sinteze biološko pomembnih količin vitamina D. Tako na severni polobli na zemljepisnih širinah, večjih od okoli 40°N (npr. mesta, ki so po geografski širini severno od Madrida), sončna svetloba ni več dovolj močna, da bi sprožila sintezo vitamina D v koži tam živečih ljudi v obdobju od oktobra do marca (81, 82). Ljubljana se nahaja na geografski širini 46 stopinj. Sinteza vitamina D v koži zadošča potrebam telesa pri svetlopoltih v času od konca marca/začetka aprila in celo poletje, največje koncentracije

vitamina so v serumu merljive septembra po poletni izpostavljenosti sončnemu sevanju. Tudi koncentracija 25(OH)D v serumu se v zimskih mesecih zmanjšuje od oktobra naprej (83, 84).

Literatura

1. Greinert R, de Vries E, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. Cancer Epidemiol. 2015 Dec 1;39 Suppl 1:S75–83.
2. Trummer C, Pandis M, Verheyen N, Grübler MR, Gaksch M, Obermayer-Pietsch B, et al. Beneficial Effects of UV-Radiation: Vitamin D and beyond. International Journal of Environmental Research and Public Health 2016, Vol 13, Page 1028 [Internet]. 2016 Oct 19 [cited 2023 Feb 27];13(10):1028. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/13/10/1028/htm.
3. Feldman D, Krishnan A V, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nature Publishing Group [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 27];14. Available from: www.nature.com/reviews/cancer.
4. Matts P. Solar ultraviolet radiation: definitions and terminology. Dermatol Clin. 2006 Jan;24(1):1–8.
5. Baron E, Suggs A. Introduction to photobiology. Dermatol Clin. 2014;32(3):255–66.
6. Lehmann M, Heinitz M, Uter W, Pfahlberg AB, Gefeller O. The extent of public awareness, understanding and use of the Global Solar UV index as a worldwide health promotion instrument to improve sun protection: protocol for a systematic review. BMJ Open. 2019 Jul 1;9(7):e028092.
7. Lucas RM, Neale RE, Madronich S, McKenzie RL. Are current guidelines for sun protection optimal for health? Exploring the evidence. Photochemical & Photobiological Sciences. 2018 Dec 4;17(12):1956–63.
8. Cegnar T. Zaščitna ozonska plast in UV indeks. Naše okolje. 2011;(18):30–4.
9. A joint recommendation of the World Health Organization, World Meteorological Organization UNEP, and the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Global solar UV index. Geneva: World Health Organization; 2002. p. 32.
10. Blumthaler M. UV Monitoring for Public Health. International Journal of Environmental Research and Public Health 2018, Vol 15, Page 1723. 2018 Aug 11;15(8):1723.
11. Electromagnetic Spectrum - Introduction [Internet]. [cited 2021 Aug 13]. Available from: https://imagine.gsfc.nasa.gov/science/toolbox/emspectrum1.html.
12. Ultraviolet radiation [Internet]. [cited 2021 Aug 13]. Available from: https://www.who.int/health-topics/ultraviolet-radiation#tab=tab_1.
13. IARC Working Group on Vitamin D. Vitamin D and cancer / a report of the IARC Working Group on Vitamin D . Lyon; 2008 Nov.
14. Interni material ARSO. Agencija Republike Slovenije za okolje.
15. Ultraviolet radiation | ARPANSA [Internet]. [cited 2021 Aug 16]. Available from: https://www.arpansa.gov.au/understanding-radiation/what-is-radiation/non-ionising-radiation/ultraviolet-radiation.
16. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Non-ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. International Agency for Research on Cancer; 2013.
17. UV Index Calculator [Internet]. [cited 2021 Aug 13]. Available from: https://exp-studies.tor.ec.gc.ca/cgi-bin/clf2/uv_index_calculator?lang=e&printerversion=false&printfullpage=false&accessible=off.
18. Ultraviolet Radiation Research and Monitoring [Internet]. [cited 2021 Aug 13]. Available from: https://exp-studies.tor.ec.gc.ca/clf2/e/uvi.html.
19. UV Radiation | NCEH | CDC [Internet]. [cited 2021 Aug 13]. Available from: https://www.cdc.gov/nceh/features/uv-radiation-safety/index.html.
20. Gajšek P. Solariji in zdravje. Inštitut za neionizirna sevanja : Uprava RS za varstvo pred sevanji. 2009.
21. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R, Alpsoy E, Lan CC, et al. Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in Its Prevention. ISRN Dermatol. 2013 Sep 12;2013:930164. doi: 10.1155/2013/930164.

22. Priročnik z osnovnimi informacijami in navodili UMETNA OPTIČNA SEVANJA. Ministrstvo za delo, družino in socialne zadeve.

23. Osborne J, Hutchinson P. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? Br J Dermatol. 2002;147(2):197–213.

24. Holick M. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266–81.

25. Feldman D, Krishnan A, Swami S, Giovannucci E, Feldman B. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat Rev Cancer. 2014;14(5):342–57.

26. Kemény L V, Robinson KC, Hermann AL, Walker DM, Regan S, Weng Yew Y, et al. Vitamin D deficiency exacerbates UV/endorphin and opioid addiction. Sci Adv [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 2];7:4577–88. Available from: https://www.science.org.

27. Nguyen NT, Fisher DE. MITF and UV responses in skin: From pigmentation to addiction. Pigment Cell Melanoma Res. 2019 Mar 1;32(2):224–36.

28. Haluza D, Moshammer H, Kundi M, Cervinka R. Public (Skin) Health perspectives of gender differences in tanning habits and sun protective behaviour: a cross-sectional questionnaire survey. Wien Klin Wochenschr. 2015 Feb 28;127(3–4):124–31.

29. Vries S de, Verheij RA, Groenewegen PP, Spreeuwenberg P. Natural Environments—Healthy Environments? An Exploratory Analysis of the Relationship between Greenspace and Health. 2003 Oct 1;35(10):1717–31. doi: 101068/a35111.

30. Freedman D, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. Occup Environ Med. 2002;59(4):257–62.

31. Gilbert R, Metcalfe C, Oliver SE, Whiteman DC, Bain C, Ness A, et al. Life course sun exposure and risk of prostate cancer: population-based nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. International journal of cancer Journal international du cancer. 2009 Sep 15;125(6):1414.

32. John E, Schwartz G, Koo J, Wang W, Ingles S. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and breast cancer risk in a multiethnic population. Am J Epidemiol. 2007 Dec;166(12):1409–19.

33. Kricker A, Armstrong B, Hughes A, Goumas C, Smedby K, Zheng T, et al. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. Int J Cancer. 2008 Jan 1;122(1):144–54.

34. van der Rhee H, Coebergh J, de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. Eur J Cancer. 2013;49(6):1422–36.

35. Gorham E, Garland E, Garland F, Grant W, Mohr S, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Oct;97(1–2):179–94.

36. John EM, Dreon DM, Koo J, Schwartz GG. Residential sunlight exposure is associated with a decreased risk of prostate cancer. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2004 May;89–90:549–52.

37. Robsahm T, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). Cancer Causes Control. 2004 Mar;15(2):149–58.

38. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, Burgess J, Quinn S, Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. Arthritis Rheum. 2009 May;60(5):1381–9.

39. Khalili H, Huang E, Ananthakrishnan A, Higuchi L, Richter J, Fuchs C, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. Gut. 2012 Dec;61(12):1686–92.

40. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault M, Monnet E, Weill A, Vanbockstael V, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Apr;33(8):940–5.

41. Hart P, Gorman S, Finlay-Jones J. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? Nat Rev Immunol. 2011 Sep;11(9):584–96.

42. Krstić G. Asthma prevalence associated with geographical latitude and regional insolation in the United States of America and Australia. PLoS One. 2011;6(4).

43. Mullins R, Camargo C. Latitude, sunlight, vitamin D, and childhood food allergy/anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep. 2012 Feb;12(1):64–71.

44. Mullins R, Clark S, Camargo C. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis

hypothesis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;103(6):488–95.

45. Bäärnhielm M, Hedström A, Kockum I, Sundqvist E, Gustafsson S, Hillert J, et al. Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15. Eur J Neurol. 2012 Jul;19(7):955–62.

46. Bjørnevik K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, et al. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. Mult Scler. 2014;20(8):1042–9.

47. Islam T, Gauderman W, Cozen W, Mack T. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. Neurology. 2007 Jul;69(4): 381–8.

48. Kampman M, Wilsgaard T, Mellgren S. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. J Neurol. 2007 Apr;254(4):471–7.

49. Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. Neurology. 2011 Feb 1;76(5):425.

50. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby A, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010;68(2):193–203.

51. Sloka J, Pryse-Phillips W, Stefanelli M. The Relation of Ultraviolet Radiation and Multiple Sclerosis in Newfoundland. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2008;35(1):69–74.

52. van der Mei I, Ponsonby A, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor B, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. BMJ. 2003 Aug 9;327(7410):316.

53. Ascherio A, Munger K. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Ann Neurol. 2007 Jun;61(6):504–13.

54. Koh G, Hawthorne G, Turner A, Kunst H, Dedicoat M. Tuberculosis incidence correlates with sunshine: an ecological 28-year time series study. PLoS One. 2013 Mar 6;8(3).

55. Laaksi I, Ruohola J, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations. Am J Clin Nutr. 2007 Sep 1;86(3):714–7.

56. Fleury N, Geldenhuys S, Gorman S. Sun Exposure and Its Effects on Human Health: Mechanisms through Which Sun Exposure Could Reduce the Risk of Developing Obesity and Cardiometabolic Dysfunction. Int J Environ Res Public Health. 2016 Oct 1;13(10).

57. Gorman S, Lucas R, Allen-Hall A, Fleury N, Feelisch M. Ultraviolet radiation, vitamin D and the development of obesity, metabolic syndrome and type-2 diabetes. Photochem Photobiol Sci. 2017;16(3):362–73.

58. Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. Nat Rev Immunol. 2019 Nov 1;19(11):688–701.

59. International Agency for Research on Cancer. Solar and Ultraviolet Radiation IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 55. IARC;1992. p. 316.

60. Rostand S. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. Hypertension. 1997;30(2 Pt 1):150–6.

61. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick M, Sharma A. Ultraviolet B and blood pressure. Lancet. 1998 Aug 29;352(9129):709–10.

62. Weishaar R, Simpson R. The involvement of the endocrine system in regulating cardiovascular function: emphasis on vitamin D3. Endocr Rev. 1989;10(3):351–65.

63. Lindqvist PG, Epstein E, Nielsen K, Landin-Olsson M, Ingvar C, Olsson H. Avoidance of sun exposure as a risk factor for major causes of death: a competing risk analysis of the Melanoma in Southern Sweden cohort. J Intern Med. 2016 Oct 1;280(4):375–87.

64. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. Endocr Rev. 2008 Oct 1;29(6):726–76.

65. Messina G, Fattorini M, Nante N, Rosadini D, Serafini A, Tani M, et al. Time Effectiveness of Ultraviolet C Light (UVC) Emitted by Light Emitting Diodes (LEDs) in Reducing Stethoscope Contamination. Int J Environ Res Public Health. 2016 Oct 1;13(10).

66. Su C, Lau J, Yu F. A Case Study of Upper-Room UVGI in Densely-Occupied Elementary Classrooms by Real-Time Fluorescent Bioaerosol Measurements. Int J Environ Res Public Health. 2017 Jan 8;14(1).

67. Bouillon R. Vitamin D: From Photosynthesis, Metabolism, and action to Clinical Applications. In:

Endocrinology: Adult and Pediatric. 7th ed. Elsevier; 2016. p. 1018–37.

68. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008 Aug;122(2):398–417.

69. Barth J. How much sun do we need to produce vitamin D? In: Skin Cancer and UV Radiation. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1997. p. 128–30.

70. Webb AR, Kazantzidis A, Kift RC, Farrar MD, Wilkinson J, Rhodes LE. Meeting vitamin D requirements in white caucasians at UK latitudes: Providing a choice. Nutrients. 2018 Apr 17;10(4).

71. Webb AR, Alghamdi R, Kift R, Rhodes LE. 100 YEARS OF VITAMIN D: Dose–response for change in 25-hydroxyvitamin D after UV exposure: outcome of a systematic review. Endocr Connect [Internet]. 2021 Oct 10 [cited 2023 Sep 6] 10(10):R248. Available from: /pmc/articles/PMC8558903/.

72. MATSUOKA LY, IDE L, WORTSMAN J, MACLAUGHLIN JA, HOLICK MF. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D 3 Synthesis*. J Clin Endocrinol Metab. 1987 Jun 1;64(6):1165–8.

73. Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan N, Holick MF. Chronic Sunscreen Use Decreases Circulating Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D: A Preliminary Study. Arch Dermatol [Internet]. 1988 Dec 1;124(12):1802–4. Available from: https://doi.org/10.1001/archderm.1988.01670120018003.

74. Abdi SAH, Ali A, Sayed SF, Nagarajan S, Abutahir, Alam P, et al. Sunscreen Ingredient Octocrylene’s Potency to Disrupt Vitamin D Synthesis. International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol 23, Page 10154 [Internet]. 2022 Sep 5 [cited 2023 Mar 2];23(17):10154. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/17/10154/htm.

75. Neale RE, Khan SR, Lucas RM, Waterhouse M, Whiteman DC, Olsen CM. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. British Journal of Dermatology. 2019 Nov 1;181(5):907–15.

76. Passeron Id T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. British Journal of Dermatology Linked Comment: Bikle Br J Dermatol [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 2];181:916–31. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.17992.

77. Young iD A, Narbutt J, Harrison G, Lawrence iD K, Bell M, Olsen P, et al. Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. British Journal of Dermatology [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 2]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.17888.

78. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. British Journal of Dermatology. 2019 Nov 1;181(5):916–31.

79. Neale R, Khan S, Lucas R, Waterhouse M, Whiteman D, Olsen C. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. Br J Dermatol. 2019 Nov 1;181(5):907–15.

80. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin*. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1988 Aug 1;67(2):373–8. Available from: https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373.

81. O'Connor A, Benelam B. An update on UK Vitamin D intakes and status, and issues for food fortification and supplementation. Nutr Bull [Internet]. 2011 Sep 1;36(3):390–6. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1467-3010.2011.01918.x.

82. Webb AR, Engelsen O. Calculated Ultraviolet Exposure Levels for a Healthy Vitamin D Status. Photochem Photobiol [Internet]. 2006 Nov 1;82(6):1697–703. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2006.tb09833.x.

83. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Vitamin D and Health [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 2]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf.

84. Vitamin D: Advice for melanoma health care teams – vitamin D and melanoma [Internet]. [cited 2023 Mar 2]. Available from: https://genomel.org/medical-professionals/vitamind/#contentjump.

5.2 Prehranski vnos vitamina D

Katja Žmitek, Igor Pravst, Maša Hribar, Urška Blaznik, Matej Gregorič, Marija Pfeifer

V poglavju »Preskrbljenost prebivalcev Slovenije z vitaminom D« omenjena sezonska nihanja v preskrbljenosti z vitaminom D nakazujejo, da v Sloveniji v zimskem času endogena sinteza vitamina D ne zadošča za doseganje zadostne preskrbljenosti prebivalstva (1). Podobno so opazili tudi v drugih evropskih državah (2, 3). Ob nezadostni endogeni sintezi postane za doseganje preskrbljenosti z vitaminom D ključen prehranski vnos. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) ob odsotnosti endogene sinteze priporoča za otroke in mladostnike dnevni prehranski vnos 5 mcg (pretvorni faktor za vitamin D: 1 mcg = 40 IE) vitamina D, za odrasle 10 mcg in za starejše odrasle 15 mcg vitamina D, priporočila so iz leta 2005 (4). Omeniti velja, da je prav zaradi dveh možnih virov preskrbljenosti z vitaminom D in sezonskega nihanja ocena prehranskih potreb in določitev priporočenih vrednosti za prehranski vnos kompleksna in še vedno povezana s pomanjkanjem podatkov. Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) je nedavno (2016) določila povprečni dnevni vnos vitamina D (pokriva potrebe 50 % populacije), ki pri zdravih ljudeh zadošča za zadostno preskrbljenost ob odsotnosti endogene sinteze in za vse populacijske skupine, razen za dojenčke, 15 mcg vitamina D (EFSA, 2016). To vrednost se ob upoštevanju variabilnosti v populaciji prevede v prehranska priporočila (referenčne vrednosti oziroma priporočene dnevne vnose), ki pokrivajo potrebe 97,5 % populacije. Upoštevaje tak pristop Prehransko združenje Nemčije, Avstrije in Švice (D-A-CH) (2012), ob popolni odsotnosti endogene sinteze, priporoča prehranski vnos 20 mcg vitamina D dnevno za vse, starejše od 1 leta (5, 6). Zaradi podobnih geografskih in kulturnih pogojev ter primerljivih populacijskih antropometričnih podatkov jih povzemamo tudi v Sloveniji[2] (5, 7, 8). Endocrine Society po drugi strani priporoča večje vnose vitamina D, in sicer 37,5–50 mcg/dan (1500–2000 IE/dan) pri odraslih in 15–25 mcg/dan (600–1000 IE/dan) pri otrocih, kar je posledica višje postavljene potrebne serumske ravni 25(OH)D pri 75 nmol/L (30 ng/mL) (9). Delovna skupina European Calcified Tissue Society pa priporoča vsem otrokom do 1. leta in po možnosti do 3. leta dodatek vitamina D 10 mcg/dan (400 IE/dan), vsem nosečnicam dodatek vitamina D 10–15 mcg/dan (400–600 IE/dan), vsem starejšim od 70 let dodatek vitamina D 10–20 mcg/dan (400–800 IE/dan) (3).

Ob nezadostni endogeni sintezi doseganje ustreznega vnosa vitamina D z običajno hrano predstavlja precejšen izziv, saj večina živil ni omembe vreden vir vitamina D. V **Tabeli 4** so zbrani podatki za živila, ki predstavljajo pomembnejše vire vitamina D. Najboljši naraven vir tega vitamina so z oljem bogate ribe, ki pa se običajno uživajo v manjših količinah (10). Posledično je v večini držav vnos vitamina D s prehrano v povprečju nizek, razen v tistih območjih, kjer se tovrstna živila uživajo pogosteje oz. v velikih količinah (11). Zaradi nizkega prehranskega vnosa vitamina D so na trgu prisotna tudi številna živila, ki so obogatena z vitaminom D, medtem ko so nekatere države sistemsko uvedle bogatitev določenih živil z vitaminom D, ki jih običajno uživamo v dnevni prehrani (11, 12).

Prehranski vnos vitamina D je med državami zelo različen; povezan je s prehranskimi posebnostmi posamezne države in stopnjo bogatenja živil z vitaminom D. Raziskave iz različnih evropskih držav so pokazale, da v večini držav povprečni dnevni prehranski vnos vitamina D znaša manj kot 5 mcg; razlike med državami so sicer znatne – o višjih vnosih so poročali v Severni Evropi (tudi do 11 mcg/dan), o nižjih pa v Južni Evropi (13–16). Te nakazane

[2] Referenčne vrednosti za energijski vnos ter vnos hranil. Tabelarična priporočila za otroke (od 1. leta starosti naprej), mladostnike, odrasle, starejše odrasle, nosečnice ter doječe matere. Dopolnjena izdaja 2020 (https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/referencne_vrednosti_2020_3_2.pdf).

razlike je mogoče razložiti s pogostejšim uživanjem morskih rib in z vitaminom D obogatenih živil v severni Evropi. Trenutno v Sloveniji ni uveljavljenih pravil ali priporočil za bogatenje prehranskih proizvodov s tem vitaminom ali za dopolnjevanje prehrane s tem vitaminom v splošni populaciji, se pa na trgu pojavljajo številni prehranski izdelki, ki so že obogateni z vitaminom D.

V okviru priprave tega poglavja smo naredili pregled razpoložljive strokovno-znanstvene literature na temo prehranskega vnosa vitamina D v različnih populacijskih skupinah v Sloveniji, ki je natančneje opisan v pregledem znanstvenem članku (17). Pregled je temeljil na iskanju literature v treh obsežnih podatkovnih zbirkah strokovno-znanstvenih del; poleg mednarodnih zbirk Web of Science (WoS) in Medline, je vključeval tudi slovenski Kooperativni online bibliografski sistem in servise (COBISS), kjer so poleg strokovno-znanstvenih člankov zajeta tudi diplomska, magistrska in doktorska dela. Iskanje smo izvedli brez omejevanja leta objave, torej z vsemi razpoložljivimi vpisi v izbranih podatkovnih zbirkah, z upoštevanjem ključnih besed »vitamin D*« oz. »cholecalciferol« (v tujih zbirkah smo za regijsko omejitev zadetkov uporabili še termin »sloven*«). Skupaj smo identificirali 502 različni publikaciji, izmed katerih jih je 16 poročalo o prehranskem vnosu vitamina D v različnih populacijskih skupinah v Sloveniji; od tega je bilo deset znanstvenih člankov in šest akademskih del. Za lažjo primerjavo je bil vnos vitamina D iz različnih raziskav preračunan v mcg na dan.

Tabela 4: *Vsebnost vitamina D v živilih (18). Vsebnost vitamina D v posamezni vrsti živil je precej variabilna, posledično so velika odstopanja v podatkih. Za lažje razumevanje in prikaz variabilne vsebnosti vitamina D, poleg povprečnih vrednosti, navajamo tudi razpon vrednosti.*

Živilo	Povprečje (mcg/100 g živila)	Razpon (mcg/100 g živila)
Losos	16	5–20
Sardina	11	7,5–14
Morski list	5	/ [np]
Tuna	4,5	2,5–8,2
Skuša	4	0,5–16
Jurček	3,1	/ [np]
Jajca	2,9	1,3–5
Margarina	2,5	/ [np]
Lisičke	2,1	/ [np]
Šampinjon	1,9	0,5–3,8
Surovo maslo	1,2	0,3–2,5
Sir Ementaler	1,1	0,4–3,1
Telečja jetra	0,3	0,2–0,5
Sir Edam	0,3	0,2–0,4
Mleko 3,5 % m. m.	0,09	0,06–0,10
Jogurt 1,5 % m. m.	0,03	0,01–0,04

Opomba: [np] *ni podatka.*

Večina (n = 12) publikacij se je nanašala na zdravo populacijo (19–32), dve pa na populacijo bolnikov (33, 34). Ena publikacija je vključevala otroke (< 10 let) (60), šest mladostnike (10–19 let) (20–24, 27, 29), osem odrasle (> 19 let) (23–26, 28–34) in ena nosečnice (27). En članek je zajel tako mladostnike kot odrasle (24) in en mladostnike, odrasle in starejše odrasle (29). Dve raziskavi sta poročali o vnosu vitamina D ločeno – za vnos s hrano ter vnos s hrano in prehranskimi dopolnili (25, 32).

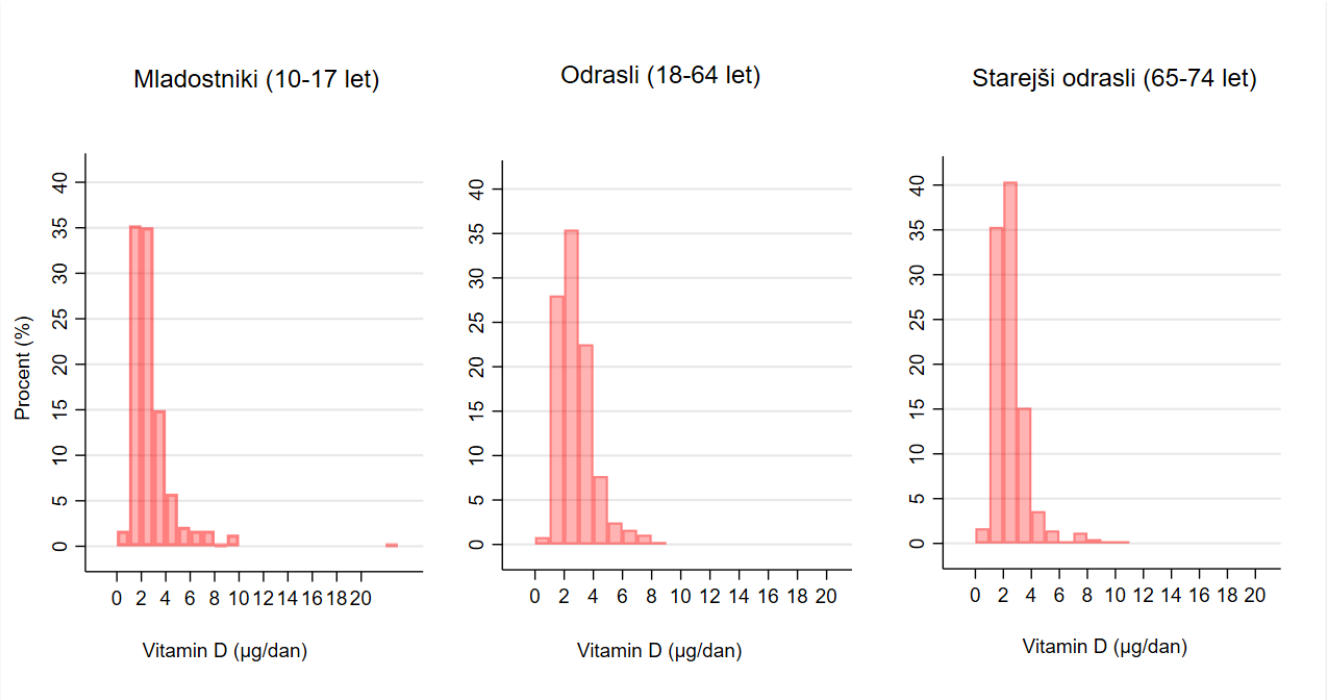
V raziskavah je bil vnos vitamina D ocenjen z uporabo različnih metod: a) s 24-urnim priklicem jedilnika (24-urni priklic) (n = 4), b) različnimi vrstami vprašalnikov o pogostosti (in količini) uživanja živil (*angl.* Food Frequency Questionnaires, FFQ) (n = 4) in c) prehranskimi dnevniki (PD) in tehtalnimi protokoli (TP) v razponu od 3 do 7 dni (n = 6). V dveh raziskavah je bil vnos vitamina D ocenjen s kombinirano uporabo 24-urnega priklica in FFQ.

Pri odraslih se je povprečni dnevni prehranski vnos vitamina D gibal od 1,1 mcg (n = 49; dva nezaporedna 24-urna priklica) (30) oz. 3,3 mcg (n = 387; dva nezaporedna 24-urna priklica in FFQ) (31) pri starejših odraslih v domovih za starejše občane (DSO), do 14,2 mcg pri ženskah po prehranski intervenciji, ki je vključevala uživanje prehranskih dopolnil in nadomestkov obrokov rastlinskega izvora (n = 109; 3-dnevni PD) (25). Med mladostniki se je povprečni prehranski vnos vitamina D gibal med 1,0 mcg (n = 180; dva nezaporedna 24-urna priklica) (23) in 4,0 mcg (n = 1010; FFQ, velikost porcije prilagojena glede na 3-dnevni PD) (20). Predšolski otroci so imeli povprečni dnevni prehranski vnos vitamina D 1,1 mcg (n = 129; 3-dnevni PD) (19). Na voljo so tudi podatki za dve populaciji odraslih bolnic, zbrani na manjših skupinah preiskovank. Bolnice s celiakijo so imele povprečni dnevni prehranski vnos 2,6 mcg vitamina D (n = 40; 3-dnevni PD) (33), bolnice z osteoporozo (n = 43) pa 1,4–1,8 mcg, odvisno od uporabljene metode (1,8 mcg z metodo FFQ in 1,4 mcg z metodo 24-urnega priklica) (34).

Le tri raziskave so bile izvedene na nacionalno reprezentativnem vzorcu; ena je vključevala mladostnike (20), druga mladostnike, odrasle in starejše odrasle (29), tretja pa starejše odrasle v DSO (31).

V nacionalno reprezentativno raziskavo med slovenskimi mladostniki (20) je bilo v analizo vključenih 2224 preiskovancev (1010 fantov in 1214 deklet), starih 15–16 let, kar je predstavljalo skoraj 10 % populacije, ki vstopa v srednjo šolo. Prehranski vnos vitamina D je bil ocenjen s pomočjo vprašalnika o pogostosti uživanja živil (*angl.* Food Frequency Questionnaire, FFQ), ki je bil validiran s 3-dnevnim beleženjem (tehtanih) zaužitih živil. Povprečni dnevni prehranski vnos vitamina D je znašal 4 mcg, kar je bilo primerljivo s podatki iz drugih držav v regiji, npr. Nemčijo (35) in Avstrijo (36). Avtorji so izpostavili, da v odsotnosti endogene sinteze ta količina ni zadostna za doseganje preskrbljenosti z vitaminom D oz. serumske koncentracije 25(OH)D vsaj 50 nmol/L, kar posledično predstavlja zdravstveno tveganje, predvsem za motnje v presnovi in razvoju okostja, ki je v najstniškem obdobju najbolj odvisno od zadostnega vnosa vitamina D in kalcija.

Pri odraslih prebivalcih Slovenije je bil prehranski vnos vitamina D prvič nacionalno-reprezentativno naslovljen v prehranski raziskavi Si.Menu. Raziskava je poleg odraslih (18–64 let) in starejših odraslih (65–74 let) vključevala tudi mladostnike (10–17 let). V analizo podatkov je bilo zajetih 1248 oseb, in sicer 468 mladostnikov, 364 odraslih in 416 starejših odraslih (**Slika 6**) (29). Prehranski vnos vitamina D smo ocenili s kombinacijo dveh nezaporednih 24-urnih priklicev in dodatno korigirali z vprašalnikom o nagnjenosti k uživanju živil (*angl*. Food Propensity Questionnaire, FPQ). Izpostaviti je pomembno, da se izračun nanaša le na vnos vitamina D z običajno prehrano, brez upoštevanja dodajanja z zdravili ali prehranskimi dopolnili.



Slika 6: *Frekvence ocenjenega dnevnega prehranskega vnosa vitamina D pri mladostnikih (10–17 let), odraslih (18–64 let) in starejših odraslih (65–74 let) prebivalcih Slovenije v raziskavi SI.Menu (N = 1248; prilagojeno iz (29) z dovoljenjem avtorjev). Upoštevan je vnos vitamina D z običajno prehrano, brez prehranskih dopolnil.*

V raziskavi so ugotovili zelo nizke vnose vitamina D; mnogi preiskovanci niso dosegli niti vnosa 2,5 mcg na dan. Populacijsko utežen prehranski vnos vitamina D za vse tri študijske populacije je predstavljen v **Tabeli 5** (29). Povprečni dnevni prehranski vnos vitamina D je znašal 2,7 mcg/dan pri mladostnikih, 2,9 mcg pri odraslih, in 2,5 mcg pri starejših odraslih (29). Najvišjo razširjenost zelo nizkega vnosa vitamina D (< 2,5 mcg/dan) smo ugotovili med starejšimi odraslimi (61,0 %), sledili so mladostniki (55,0 %) in odrasli (45,8 %). Z običajno prehrano nihče ni dosegel zadostnega dnevnega vnosa 20 mcg vitamina D ob odsotnosti endogene sinteze.

Omeniti velja, da so tudi predhodne raziskave na ožjih ciljnih skupinah v Sloveniji poročale o zelo nizkih prehranskih vnosih vitamina D, ki brez dodajanja niso presegali 5 mcg dnevno (24, 26, 27).

Raziskava SI.Menu je identificirala nekaj kazalnikov, ki so bili tesno povezani z dnevnim vnosom vitamina D pri preiskovancih (29). V vseh treh starostnih skupinah je večji skupni vnos energije napovedoval tudi večji vnos vitamina D. Spol je bil statistično značilno povezan z vnosom vitamina D pri mladostnikih in odraslih; v obeh primerih so imeli večji vnos moški. Ugotovljeno je bilo tudi, da je bil indeks telesne mase (ITM) pomemben dejavnik vnosa vitamina D pri mladostnikih (manjši vnos vitamina D smo opazili pri posameznikih s prekomerno telesno maso ali debelostjo), medtem ko je bila med starejšimi odraslimi pomemben dejavnik izobrazba – večji vnos vitamina D so imeli udeleženci z višjo stopnjo pridobljene izobrazbe.

Tabela 5: *Vnos vitamina D s prehrano (mcg/dan) na populacijsko uteženih podatkih in prevalenca zelo nizkega vnosa vitamina D v nacionalno-reprezentativni raziskavi SI.Menu (prilagojeno iz (29)).*

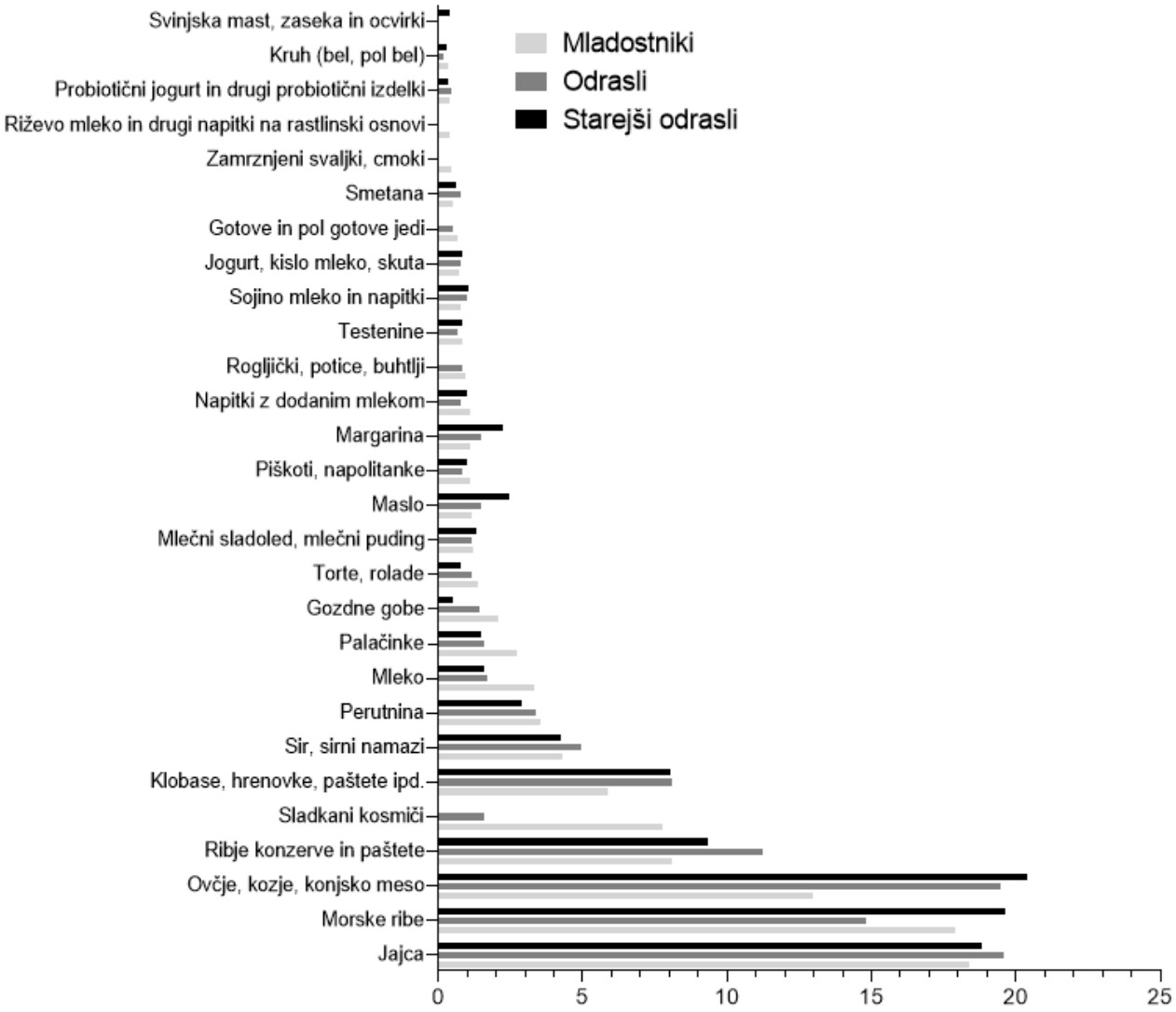
	Mladostniki (10–17 let)			Odrasli (18–64 let)			Starejši odrasli (65–74 let)		
	Skupaj	**Moški**	**Ženske**	**Skupaj**	**Moški**	**Ženske**	**Skupaj**	**Moški**	**Ženske**
Velikost vzorca, N (%)	**468 (100)**	238 (50,85)	230 (49,15)	**364 (100)**	173 (47,53)	191 (52,47)	**416 (100)**	213 (51,20)	203 (48,80)
Vnos vitamina D									
Povprečno [mcg/dan] (95 % CI)	**2,73 (2,56–2,91)**	3,02 (2,83–3,22)	2,42 (2,14–2,70)	**2,85 (2,69–3,00)**	3,39 (3,17–3,62)	2,30 (2,14–2,44)	**2,45 (2,34–2,57)**	2,60 (2,42–2,78)	2,32 (2,16–2,48)
Mediana [mcg/dan]	**2,33**	2,7	1,95	**2,66**	3,01	2,04	**2,21**	2,3	2,13
Prevalenca zelo nizkega vnosa vitamina D (%)									
< 2,5 [mcg/dan]	**55,0 (47,4–62,4)**	38,8 (30,0–48,5)	72,6 (64,6–79,3)	**45,8 (40,1–51,6)**	21,0 (15,2–28,2)	71,0 (63,5–77,5)	**61,0 (51,7–69,6)**	58,2 (43,6–71,5)	63,5 (50,6–74,7)

Opombe: 95 % CI: 95 % interval zaupanja.

Relativni prispevki posameznih kategorij živil k skupnemu prehranskemu vnosu vitamina D za tri raziskane starostne skupine v raziskavi SI.Menu so prikazani na **Sliki 7** (29). Kategorije živil, ki so največ prispevale k skupnemu vnosu vitamina D, so bile goveje, telečje in svinjsko meso, morske ribe in jajca, z manjšimi razlikami med starostnimi skupinami preiskovancev. Te kategorije živil so prispevale 13–20 % skupnega prehranskega vnosa vitamina D. Predelano meso in ribe (ribje pločevinke in pašteta ter klobase, hrenovke in mesne paštete) so skupaj prispevale do 11 % vnosa vitamina D. Pri mladostnikih so pomemben vir vitamina D predstavljali tudi predelani žitni kosmiči za zajtrk (sladkani kosmiči; okrog 7 %). Zanimivo je tudi, da so v vseh starostnih skupinah tisti z zelo majhnim vnosom vitamina D (pod 2,5 mcg/dan) poročali o manjši porabi morskih rib. V skupini mladostnikov smo takšen trend opazili tudi pri manjši uporabi govejega, telečjega in svinjskega mesa, sladkanih kosmičev in gob. Med odraslo populacijo so imeli preiskovanci z zelo majhnim prehranskim vnosom vitamina D tudi manjši vnos ribjih konzerv in paštet, klobas, hrenovk in mesnih paštet, mleka, peciva in žemljic, mlečnega sladoleda in mlečnega pudinga, masla, piškotov in oblatov, rogljičkov ter gotovih jedi, medtem ko smo pri starejših odraslih to opažali pri manjši uporabi ribjih konzerv in paštet, sira, mleka in gob.

Podobno kot v večini drugih evropskih držav tudi v Sloveniji bogatenje živil z vitaminom D ni sistematično uveljavljeno (37). Nedavna raziskava je pokazala, da so na slovenskem trgu prostovoljno obogatene predvsem margarine (66 % prodaje v letu 2020), rastlinski nadomestki mleka in jogurtov (31 % oz. 33 %), aromatizirani jogurtovi napitki (21 %) in žita za zajtrk (10 %) (38). Posledično obogatena živila vsaj pri odraslih prebivalcih ne prispevajo bistveno k prehranskemu vnosu vitamina D, vendar pa podrobnejših podatkov o tem trenutno še ni. Na splošno podatki kažejo, da le 9,5 % odraslih in mladostnikov občasno uživa s hranili obogatena živila (39). Nasprotno pa pomemben prehranski vir vitamina D lahko predstavljajo pripravki z vitaminom D – zdravila

ali prehranska dopolnila. Raziskava SI.Menu je pokazala, da kar 91,5 % dojenčkov in 83,5 % malčkov uživa take izdelke (39), pri tem da je dodajanje vitamina D priporočeno za te skupine.



Slika 7: *Relativni prispevek različnih kategorij živil k skupnemu prehranskemu vnosu vitamina D v različnih starostnih skupinah prebivalstva (% skupnega vnosa vitamina D); prilagojeno iz (29), z dovoljenjem avtorjev.*

Obseg dodajanja vitamina D pri odraslih so med pandemijo covida-19 temeljito raziskali Žmitek in sod. (40). Raziskavo so izvedli na panelnem vzorcu odraslih, katerega struktura je bila glede na starost, spol in regijo primerljiva s strukturo prebivalcev Slovenije. Vzorčenje je potekalo aprila (N = 602) in decembra 2020 (N = 606). Podatki so pokazali, da je aprila 2020 vitamin D dodajalo 33 % udeležencev raziskave (začetek pandemije covida-19). Vzorci dopolnjevanja so se tekom pandemije bistveno spremenili, saj je decembra 2020 vitamin D dodajalo že kar 56 % udeležencev. Mediana dnevno dodanega vitamina D pri uporabnikih zdravil in prehranskih dopolnil je bila v obeh obdobjih 25 mcg (1000 IE) vitamina D; v obeh obdobjih je pri približno 5 % uporabnikih vnos vitamina D presegel zgornjo sprejemljivo mejo (UL; 100 mcg (4000 IE)) (40). Ob tem je potrebno omeniti, da je bila v obdobju pandemije problematika vitamina D predmet ozaveščanja in številnih medijskih objav, kar je

nedvomno vplivalo na obseg dodajanja vitamina D, zato bi bilo stopnjo dodajanja vitamina smotrno preveriti tudi po izteku pandemije.

EFSA na podlagi podatkov 14 oziroma 11 evropskih držav poroča o povprečni/mediana vrednosti vnosa vitamina D pri odraslih z običajno prehrano od 1,1 do 8,2 mcg/dan. Pri otrocih, starih približno 1–5 let, je ta vrednost med 1,7 do 5,6 mcg/dan, med 1,4 do 2,7 mcg/dan pri otrocih, starih 4–13 let, ter med 1,6 in 4,0 mcg/dan pri mladostnikih, starih 11–18 let (EFSA, 2016).

Zaključek

Pregledali smo šestnajst publikacij, ki poročajo o prehranskem vnosu vitamina D v različnih slovenskih populacijah, od katerih je bila ena nacionalno reprezentativna za mladostnike (20) in ena za mladostnike, odrasle in starejše (29). Vse študije so poročale o vnosu vitamina D v vseh populacijah precej pod referenčnimi vrednostmi; v slovenski nacionalno reprezentativni raziskavi SI.Menu je bil povprečni prehranski dnevni vnos vitamina D pri mladostnikih, odraslih in starejših odraslih le 2,7 mcg, 2,9 mcg in 2,5 mcg (brez dodajanja vitamina D z zdravili in prehranskimi dopolnili). Podatki so primerljivi z ostalimi evropskimi državami. V nedavni slovenski študiji smo ugotovili tudi, da se je med pandemijo covida-19 bistveno povečal obseg dodajanja vitamina D, vendar ni jasno, ali se bo ta trend ohranjal brez učinkovite komunikacije in ozaveščanja javnosti.

Ugotovitev našega pregleda je, da običajna prehrana prebivalcev Slovenije prispeva k relativno majhnemu dnevnemu vnosu vitamina D (< 5 mcg), kar v odsotnosti UVB-inducirane endogene sinteze ne zadošča za pokrivanje potreb telesa po vitaminu D.

Literatura

1. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, Blaznik U, Zaletel K, Oblak A, et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. Nutrients. 2020;12(6):1838. doi: 10.3390/nu12061838.
2. O'Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ, Barber N, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, et al. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. Nutrients. 2016;8(9):533. doi: 10.3390/nu8090533.
3. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. European journal of endocrinology. 2019;180(4):23–54. doi: 10.1530/eje-18-0736.
4. World Health Organization (WHO). Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
5. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. Ann Nutr Metab. 2012;60(4):241–6. doi: 10.1159/000337547.
6. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal. 2016;14(10):e04547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
7. Benedik E, Fidler Mis N. New recommendations for vitamin D intake = Nova priporočila za vnos vitamina D. Zdrav vestn. 2013;82:145–51.
8. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Referenčne vrednosti za energijski vnos ter vnos hranil: Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ); 2020. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/referencne_vrednosti_2020_3_2.pdf.
9. 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

10. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. Int J Vitam Nutr Res. 2021:8. doi: 10.1024/0300-9831/a000733.

11. Lanham-New SA, Wilson LR. Vitamin D - has the new dawn for dietary recommendations arrived? Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association. 2016;29(1):3–6. doi: 10.1111/jhn.12360.

12. Calvo MS, Whiting SJ. Survey of current vitamin D food fortification practices in the United States and Canada. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2013;136:211–3. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.09.034.

13. Freisling H, Fahey MT, Moskal A, Ocke MC, Ferrari P, Jenab M, et al. Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. The Journal of nutrition. 2010;140(7):1280–6. doi: 10.3945/jn.110.121152.

14. Pilz S, Marz W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. Frontiers in Endocrinology. 2018;9:16. doi: 10.3389/fendo.2018.00373.

15. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nature reviews Endocrinology. 2017;13(8):466–79. doi: 10.1038/nrendo.2017.31.

16. Roman Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. Ann Nutr Metab. 2011;59(2-4):84–95. doi: 10.1159/000332762.

17. Hribar M, Benedik E, Gregorič M, Blaznik U, Hristov H, Žmitek K, et al. A systematic review of vitamin D status and dietary intake in various Slovenian populations. Zdr Varst. 2022;61(1):55–72. doi: 10.2478/sjph-2022-0009.

18. Andersen G, editor. Souci - Fachmann - Kraut, Die Zusammensetzung der Lebensmittel Nährwert-Tabellen (The Composition of Food - Tables of Nutritional Values). 8th revised and amended edition ed. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 2016.

19. Policnik R, Pokorn D, Kulnik D, Micetic-Turk D, Hlastan-Ribic C. Energy and nutrient intake among pre-school children in central Slovenia. Acta Alimentaria. 2013;42(3):291–300. doi: 10.1556/AAlim.2012.0002.

20. Fidler Mis N, Kobe H, Štimec M. Dietary intake of macro-and micronutrients in Slovenian adolescents: Comparison with reference values. Annals of Nutrition and Metabolism. 2012;61(4):305–13. doi: 10.1159/000342469.

21. Gregorič M. Ocena prehranskega vnosa pri mladostnikih z vidika varovanja zdravja = Assessment of dietary intake among adolescents from health protection aspect. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta; 2015.

22. Koch V, Gregorič M. Prehranska kakovost zajtrka slovenskih srednješolcev = Nutritional quality of breakfast eaten by secondary school students in Slovenia. Zdrav Varst. 2009;48:131–42.

23. Zdešar Kotnik K. Smiselnost uporabe vitaminskih in mineralnih prehranskih dopolnil pri mladostnikih = Advisability of vitamin and mineral dietary supplement use among adolescents [Publication]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta; 2019.

24. Lichthammer A, Nagy B, Orbán C, Tóth T, Csajbók R, Molnár S, et al. A comparative study of eating habits, calcium and Vitamin D intakes in the population of Central-Eastern European countries. New Medicine. 2015;19(2):66–70. doi: 10.5604/14270994.1169799.

25. Jeretina B. Dejavniki vpliva na pojav prezgodnje menopavze = Risk factors for the onset of premature menopause. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta; 2019.

26. Urh N, Babnik K, Rebec D, Poklar Vatovec T. Ocena prehranskega stanja starejših v socialnovarstvenem zavodu = Assessment of the nutritional status of the elderly in a residential home. Obzornik zdravstvene nege. 2017;51(3):207–18.

27. Soltirovska Salamon A, Benedik E, Bratanič B, Velkavrh M, Rogelj I, Fidler Mis N, et al. Vitamin D status and its determinants in healthy Slovenian pregnant women. Annals of Nutrition and Metabolism. 2015;67(2):96–103. doi: 10.1159/000439093.

28. Juvan S. Kakovost vegetarijanske prehrane med študenti = Quality of vegetarian nutrition between students. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta; 1997.

29. Hribar M, Hristov H, Lavriša Ž, Koroušić Seljak B, Matej G, Blaznik U, et al. Vitamin D Intake in Slovenian Adolescents, Adults, and the Elderly Population. Nutrients. 2021;13(10):3528. doi: 10.3390/nu13103528.

30. Gregorič M, Kotnik KZ, Pigac I, Blenkuš MG. A Web-Based 24-H Dietary Recall Could Be a Valid Tool for the Indicative Assessment of Dietary Intake in Older Adults Living in Slovenia. Nutrients. 2019;11(9):2234. doi: 10.3390/nu11092234.

31. Lavriša Ž., Hristov H., Hren N., Krušič S., Gregorič N., Pravst I. Micronutrient status in nursing home residents: associations with dietary supplementation and health characteristics in the cross-sectional multicentre Nutricare study. Age and Ageing. 2025. doi: 10.1093/ageing/afaf290

32. Jakše B, Jakše B, Pinter S, Pajek J, Godnov U, Fidler Mis N. Nutrient and Food Intake of Participants in a Whole-Food Plant-Based Lifestyle Program. J Am Coll Nutr. 2021;40(4):333–48. doi: 10.1080/07315724.2020.1778584.

33. Kocuvan Mijatov MA, Mičetić-Turk D. Dietary intake in adult female coeliac disease patients in Slovenia = Prehranski vnos odraslih bolnic s celiakijo v Sloveniji. Zdrav Varst. 2016;55(2):86–93. doi: 10.1515/sjph-2016-0013.

34. Lopert B. Ocena prehranskega vnosa kalcija in vitamina D pri osteoporoznih bolnikih = Assessment of nutritional intake of calcium and vitamin D in patients with osteoporosis. Ljubljana: Univerza v ljubljani, Biotehniška fakulteta; 2019.

35. Nationale Verzehrsstudie II: Anthropometrische Daten und Ernährungsverhalten. Ernährung - Wissenschaft und Praxis. 2008;2:77–81. doi: 10.1007/s12082-008-0148-1.

36. Koenig J, Elmadfa I. Status of calcium and vitamin D of different population groups in Austria. International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernahrungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition. 2000;70(5):214–20. doi: 10.1024/0300-9831.70.5.214.

37. Pravst I, Pfeifer M, Žmitek K. Izzivi doseganja preskrbljenosti z vitaminom D pri prebivalcih Slovenije = Challenges in achieving adequate vitamin D status in Slovenian population. Farmacevtski vestnik. 2020;71:329–30.

38. Krušič S, Hribar M, Hafner E, Žmitek K, Pravst I. Use of Branded Food Composition Databases for the Exploitation of Food Fortification Practices: A Case Study on Vitamin D in the Slovenian Food Supply. Frontiers in Nutrition. 2022;8:775163. doi: 10.3389/fnut.2021.775163.

39. Gregorič M, Blaznik U, Fajdiga Turk V, Delfar N, Korošec A, Lavtar D, et al. Različni vidiki prehranjevanja prebivalcev Slovenije : v starosti od 3 mesecev do 74 let. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019.

40. Zmitek K, Hribar M, Lavrisa Z, Hristov H, Kusar A, Pravst I. Socio-demographic and knowledge-related determinants of vitamin D supplementation in the context of the COVID-19 pandemic: assessment of an educational intervention. Frontiers in Nutrition. 2021;8:648450. doi: 10.3389/fnut.2021.648450.

5.3 Dodajanje vitamina D

Ana Banović Koščak, Urška Blaznik, Matej Gregorič,
Nika Lisjak Rijavec, Igor Pravst, Katja Žmitek

Uvod

Ko vnos vitamina D z običajno prehrano in z varnim izpostavljanjem sončnim žarkom ni zadosten, se lahko vitamin D dodatno vnaša z obogatenimi živili, prehranskimi dopolnili ali zdravili. V tem poglavju bodo opisani možni tovrstni načini dopolnjevanja prehrane z vitaminom D ter prednosti in slabosti le-teh.

Uživanje z vitaminom D obogatenih živil je možno tekom celega leta, ne glede na endogeno sintezo. Glede na potrebe po vitaminu D se prehranska dopolnila lahko priporoča le v določenih situacijah oz. obdobjih (npr. v jesensko-zimskem času za splošno populacijo), medtem ko so razpoložljiva zdravila na voljo za zdravljenje hudega pomanjkanja vitamina D oz. za ogrožene populacijske skupine.

Živila, obogatena z vitaminom D

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) opredeljuje bogatenje živil (*angl.* food fortification) kot prakso namernega povečanja vsebnosti ključnih mikrohranil (npr. vitaminov) v živilu, da se izboljša prehranska vrednost hrane in podpira javnozdravstvene cilje z najmanjšimi tveganji (1). V splošnem se živila lahko obogati na različne načine, npr. z uporabo obogatene krme za živali, s prilagojeno pridelavo rastlin, agronomskimi praksami ali sodobno biotehnologijo (2–6). Primera takšnih pristopov sta npr. hranjenje kokoši z vitaminom D za povečanje njegove vsebnosti v jajcih in izpostavljanje gob in kvasovk UV žarkom (5, 7). V Evropski uniji (EU) je bil z UV žarki obdelan kvas (vir vitamina D_2) tudi že odobren kot novo živilo (8, 9).

V EU je dodajanje mikrohranil živilom harmonizirano z Uredbo 1925/2006 (10). Zakonodaja omogoča dodajanje mikrohranil predelanim živilom v primeru pomanjkanja v populaciji oz. za izboljševanje preskrbe prebivalcev z mikrohranili, če je to znanstveno podprto. Zakonodaja opredeljuje tudi kemijske oblike snovi, ki se lahko uporabljajo za bogatenje. V primeru vitamina D se za bogatenje živil lahko uporabljata holekalciferol in ergokalciferol (11).

Zaradi razširjenosti pomanjkanja vitamina D v populaciji so se nekatere države za obvladovanje tega problema poslužile tudi bogatenja živil z vitaminom D. V ZDA in Veliki Britaniji so bili tovrstni ukrepi prvič sprejeti že v prvi polovici prejšnjega stoletja (2, 3). Ker so bili ukrepi sprva usmerjeni predvsem v preprečevanje rahitisa pri otrocih, se je bogatilo predvsem kravje mleko. Kasneje so začeli z vitaminom D bogatiti tudi druga živila, med drugim mlečne izdelke, margarino, hrenovke idr. (12). Bogatitev raznovrstnih živil je lahko privedla do naključnih nekontroliranih visokih vnosov vitamina D pri posameznikih, zato so to prakso v nekaterih državah opustili (13, 14).

Medtem ko je v Evropski uniji prostovoljno dodajanje vitamina D živilom v osnovi urejeno z enotno zakonodajo (10), pa se prakse bogatenja živil med državami članicami precej razlikujejo. Z nekaj izjemami države večinoma nimajo uveljavljenih nacionalnih predpisov ali priporočil, ki bi se bolj podrobno nanašala na bogatitev živil z vitaminom D. Izjema je npr. Finska, kjer je bila prostovoljna obogatitev živil priporočena leta 2003, ko je vlada spodbudila dodajanje vitamina D v maščobne namaze oz. margarine (10 mcg/100 g živila) in tekoče mlečne izdelke (0,5 mcg/100 mL mleka) (15, 16, 17). Priporočena količina dodajanja se je v letu 2010 podvojila (18).

Čeprav je bila to prostovoljna možnost, ji je sledila večina proizvajalcev, rezultat pa je bilo opazno zmanjšanje pomanjkanja vitamina D med prebivalci (16, 19).

Obseg prostovoljnega bogatenja živil z vitaminom D v Sloveniji so raziskali na Inštitutu za nutricionistiko v okviru raziskovalnega projekta »Izzivi doseganja ustrezne preskrbljenosti z vitaminom D pri odraslih prebivalcih« (L7-1849) (20). V analizo so zajeli vse kategorije predpakiranih živil, v katerih so zaznali prakso dodajanja vitamina D. Šlo je za ponovljeno presečno raziskavo, pri čemer je bilo zadnje vzorčenje izvedeno leta 2020 (N = 16,064). Za posamezne kategorije živil so ugotavljali pogostost dodajanja vitamina D (glede na razpoložljivost ter z upoštevanjem letne prodaje izdelkov), ter deklariranje vsebnosti vitamina D v izdelkih. Raziskava je pokazala, da je z vitaminom D v splošnem obogateno zelo malo živil (v vzorcu iz leta 2020 je bilo obogatenih 270 izdelkov), vendar pa so opazili velike razlike med različnimi kategorijami živil. Bogatenje z vitaminom D je bilo najbolj razširjeno med živili za posebne skupine (predvsem prehranski nadomestki za nadzor telesne mase; 100 %) in pri margarinah (45 % izdelkov oz. 66 % prodanih količin). Druge kategorije živil, ki se pogosteje bogatijo z vitaminom D, so bile še nadomestki mleka (23 % oz. 31 % prodanih količin) in jogurta (19 % oz. 33 % prodanih količin) ter žita za zajtrk (6 % oz. 10 % prodaje). Najvišja deklarirana povprečna vsebnost vitamina D je bila v margarini in živilih za posebne skupine (7–8 mcg/100 g), sledila so žita za zajtrk (4 mcg/100 g), medtem ko je bila povprečna vsebnost vitamina D v ostalih kategorijah živilih pod 2 mcg/100 g. Raziskava ni pokazala bistvenih razlik v trendih bogatenja živil v primerjavi z letom 2017.

Bogatenje živil je lahko zelo učinkovit ukrep za zmanjševanje tveganj zaradi pomanjkanja posameznih hranil, kar na primeru vitamina D kažejo izkušnje držav severne Evrope. Z bogatenjem živil z mikrohranili imamo zelo dobre izkušnje tudi v našem okolju. V Sloveniji je bila v prvi polovici 20. stoletja ocenjena visoka prevalenca golšavosti (> 50 %), tako med otroci kot odraslimi (21, 22), zato smo že leta 1953 uvedli ukrep obveznega jodiranja soli (10 mg KI na kilogram soli). Prevalenca golšavosti se je po uvedbi tega ukrepa bistveno zmanjšala (22, 23), po povišanju stopnje jodiranja v letu 1999 (25 mg KI/kg)(24) pa je postala zelo redka (25). Predvsem po vstopu Slovenije v Evropsko unijo so ob zagotavljanju prostega pretoka blaga med članicami na tržišče v Slovenijo prispele tudi nejodirane soli, vendar je ukrep jodiranja soli še vedno zelo učinkovit. Ocenjeno je, da približno 96 % prodane soli še vedno predstavlja jodirana sol, ki povprečno vsebuje 24,2 mg KI/kg soli (26).

Da bi bil ukrep bogatenja živil z vitaminom D lahko učinkovit, mora v ustrezni meri doseči vse ciljne populacijske skupine. Ključna je izbira ustreznih živil in stopnje dodajanja mikrohranila z namenom izboljšanja preskrbe v populaciji, ki po drugi strani ne sme predstavljati tveganja za previsoke vnose, ki se lahko odražajo v zdravstvenih zapletih. Z modeliranjem in uporabo podatkov nacionalno reprezentativne raziskave »Menu Slovenija« so Hribar in sodelavci (27) ocenili dodaten dnevni prehranski vnos vitamina D po scenariju obvezne bogatitve kravjega mleka z 20 mcg holekaciferiola na liter mleka. Raziskavo so izvedli na treh populacijskih skupinah: mladostnikih (10–17 let), odraslih (18–64 let) in starejših odraslih (65–74 let). Ocenili so, da bi takšen ukrep imel zelo različen vpliv na dnevni vnos vitamina D pri različnih populacijskih skupinah. Največji učinek bi bil pri mladostnikih (v povprečju +2,0 mcg vitamina D dnevno), pol manjši pa pri starejših odraslih, vendar takšna sprememba v opazovanih skupinah ne bi zadoščala za bistveno boljšo preskrbljenost z vitaminom D. Da bi bil ukrep bogatenja učinkovit, bi bilo torej potrebno bodisi bogatiti različne vrste živil ali pa za bogatenje izbrati živilo, ki ga pretežen del prebivalcev uživa v večjem obsegu. Pred izvedbo ukrepa je smotrno modeliranje predvidenih učinkov na dnevni vnos vitamina D na pretežnem delu porazdelitve vnosov v populaciji (do vsaj 97,5. percentila), da se zmanjša verjetnost previsokih vnosov pri posameznikih t. i. velikih porabnikih. Upoštevati je potrebno tudi tehnološke izzive na področju zagotavljanja ustrezne količine vitamina D v primeru bogatenja živil. Med procesiranjem in hranjenjem živila namreč lahko pride do razpada vitamina D, posledično pa je koncentracija vitamina D v zaužitem živilu lahko znatno znižana. Omeniti sicer velja, da so učinkoviti matriksi za bogatenje z vitaminom D lahko tudi živila, ki so predmet daljše termične obdelave, npr. kruh (28, 29).

Prehranska dopolnila

Prehranska dopolnila se v Evropski uniji tržijo kot živila in se predstavljajo kot živila, kar je v skladu z usmeritvami Direktive Evropskega parlamenta in Sveta št. 2002/46/ES z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih (30). V Republiki Sloveniji določbe omenjene Direktive v pravni red prenaša Pravilnik o prehranskih dopolnilih (31).

Prehranska dopolnila so namenjena dopolnjevanju običajne prehrane. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom.

Kljub temu, da tehnološka oblika prehranskih dopolnil spominja na farmacevtsko obliko zdravila, pa je ključna razlika med njimi ta, da prehranska dopolnila niso namenjena zdravljenju oz. preprečevanju bolezni. Posledično so postopki za prihod prehranskih dopolnil na trg in promet z njimi manj zahtevni, v primerjavi z zdravili (32).

Za proizvodnjo prehranskih dopolnil se lahko uporabijo le vitamini in minerali, ki jih opredeljuje Priloga I Direktive 2002/46/ES (30), in sicer v kemijskih oblikah, ki jih opredeljuje Priloga II Direktive 2002/46/ES (30). Podobno kot za bogatenje živil z vitaminom D sta tudi v prehranskih dopolnilih kot sestavini dovoljeni dve kemijski obliki tega vitamina – holekalciferol in ergokalciferol, čistost dodanih sestavin je posebej opredeljena.

Prehranska dopolnila morajo biti označena kot »prehransko dopolnilo«. Označevanje, predstavljanje in oglaševanje prehranskih dopolnil ne sme vključevati nobenih navedb, ki bi navajale ali namigovale, da z uravnoteženo in pestro prehrano na splošno ni mogoč vnos ustreznih količin hranil. Za vitamin D je na podlagi teh zahtev zakonodaje pričakovati, da bi bile njegove vsebnosti v prehranskih dopolnilih največ take, kot jih pričakujemo z običajno prehrano. Pri odraslih prebivalcih Slovenije je vnos vitamina D z običajno prehrano (brez prehranskih dopolnil) približno 3 mcg/dan (27), kar je malo.

Tako kot na vseh živilih se tudi na prehranskih dopolnilih vsebnost vitaminov in mineralov ali drugih snovi označi tudi kot delež priporočenega dnevnega vnosa (% PDV/RDA), glede na referenčne vrednosti v Prilogi XIII Uredbe o informacijah potrošnikom (33). Opozoriti je potrebno, da navedena uredba za potrebe označevanja za vitamin D navaja referenčni vnos 5 mcg (200 IE), kar je realno zelo nizko.

Prehranska dopolnila z vitaminom D bi glede na populacijske skupine, ki jih naslavljajo, lahko razdelili v štiri kategorije: prehranska dopolnila za dojenčke, otroke, odrasle in nosečnice.

Za dojenčke je vitamin D na voljo v obliki kapljic ali pršila z vsebnostjo 10 mcg (400 IE) posamično ali v kombinaciji s probiotiki. Za otroke je vitamin D na voljo v obliki kapljic, pršil, žvečljivih tablet ali želejev z vsebnostjo 10–20 mcg (400–800 IE) posamično ali v kombinaciji (večinoma s probiotiki ali v multivitaminskih pripravkih).

Izbira prehranskih dopolnil z vitaminom D za odrasle je zelo raznovrstna. Med oblikami so na voljo kapsule, tablete, žvečljive tablete, šumeče tablete, orodisperzibilni praški, pršila ali kapljice z vsebnostjo 10–100 mcg posamično ali v kombinaciji z drugimi vitamini in minerali (najpogosteje sta to vitamina C in K2 ter minerali kalcij, magnezij in cink).

Nosečnice lahko izbirajo med prehranskimi dopolnili, ki poleg vitamina D vsebujejo še ostale vitamine, minerale in omega-3 maščobne kisline, za katere se priporoča povečan vnos v tem obdobju. Na voljo so v obliki kapsul ali tablet, tipično z vsebnostjo 10–20 mcg (400–800 IE).

Na trgu – še posebej v spletnih trgovinah – najdemo tudi prehranska dopolnila, ki vsebujejo večje količine vitamina D, tudi do 100 mcg (4000 IE) v dnevnem odmerku (2000 % PDV). Tako prakso pripisujemo odsotnosti zakonsko postavljenih največjih količin vitaminov in mineralov v prehranskih dopolnilih, čeprav Direktiva 2002/46/ES postavitev teh mej priporoča in je nekaj aktivnosti v tej smeri v EU že steklo (30).

Pri presoji morebitnega tveganja za zdravje ljudi se običajno upošteva najvišje dopustne dnevne vnose za vitamine in minerale, določene s strani Evropske agencije za varnost hrane (EFSA). Najvišji dopustni dnevni vnos je tista zaužita količina vitamina ali minerala iz vseh prehranskih virov (običajna živila, prehranska dopolnila, obogatena živila), za katero je malo verjetno, da predstavlja tveganje za pojav škodljivih učinkov pri ljudeh. Za vitamin D je najvišji dopustni dnevni vnos EFSA določila leta 2012 in znaša 100 mcg (4000 IE) vitamina D/dan za odrasle in otroke nad 11 let starosti, 50 mcg (2000 IE)/dan za otroke od 1 do 10 let starosti in 25 mcg (1000 IE)/dan za otroke do 1. leta (34). Na nacionalnem nivoju je potrebno omeniti tudi smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in živila, ki jih je izdala Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) (35). Skladno z navedenimi smernicami se izdelke, ki na odmerek vsebujejo več kot 20 mcg vitamina D, načeloma razvrsti med zdravila, vendar pa je potrebno omeniti, da uveljavljanje smernic v praksi omejuje zagotavljanje prostega pretoka blaga znotraj tržišča Evropske unije. V vsakem primeru za nosilce živilske dejavnosti veljajo določbe krovne živilske Uredbe (ES) št. 178/2002 Evropskega parlamenta in Sveta (36), ki s 14. členom določa zahteve glede varnosti živil.

Smernice JAZMP navajajo, da ne glede na to, da človeško telo s homeostatskimi mehanizmi z vsrkavanjem, presnovo in izločanjem zagotavlja zaščito pred visokimi odmerki zlasti vodotopnih vitaminov, pa obremenjevanje organizma z višjimi odmerki ni strokovno utemeljeno, zlasti zato ker dolgoročna varnost uživanja visokih odmerkov ni znana in ker pogosto ni ugotovljenih pozitivnih učinkov višjih odmerkov na zdravje ljudi. Kadar so potrebni visoki odmerki zaradi dokazanega pomanjkanja ali bolezenskih stanj, mora zdravljenje potekati pod zdravniškim nadzorom z izdelki, ki imajo dovoljenje za promet z zdravili (36).

Pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju se prehranskim dopolnilom ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni pri ljudeh. V primeru dvoma pri posameznem živilu, ali gre za prehransko dopolnilo ali zdravilo, se uporabljajo predpisi, ki urejajo zdravila (32).

V okviru raziskovalnega projekta »Izzivi doseganja ustrezne preskrbljenosti z vitaminom D pri odraslih prebivalcih Slovenije« (L7-1849) so raziskali tudi kakovost prehranskih dopolnil z vitaminom D v Sloveniji (37). V prvem delu raziskave so s spletno anketo raziskali prakse uporabe prehranskih dopolnil z vitaminom D v Sloveniji. V anketo so zajeli N = 688 uporabnikov farmacevtskih preparatov z vitaminom D. Trinajst odstotkov uporabnikov je poročalo, da uporabljajo zdravila z vitaminom D, 87 % pa prehranska dopolnila. Slednji so skupaj poročali o uporabi 95 različnih prehranskih dopolnil, predvsem v obliki ustnih pršil (35 %), kapsul (33 %), tablet (13 %) in kapljic (11 %). Na osnovi pogostosti uživanja posameznega izdelka so izbrali 24 prehranskih dopolnil različnih proizvajalcev, ki so jih kupili v maloprodaji (v lekarnah, specializiranih trgovinah in na spletu) ter laboratorijsko analizirali (vsi izdelki so imeli deklariran holekalciferol). Laboratorijsko določeno vsebnost vitamina D so primerjali z deklarirano, ob upoštevanju dovoljene tolerančne meje 80–150 % (38). Pri večini (N = 22, 92 %) izdelkov se je laboratorijsko določena vsebnost vitamina D ujemala z deklarirano. Izjema sta bila dva izdelka, pri čemer je bila v enem vsebnost vitamina D nižja od deklarirane (36 %), pri drugem pa višja (206 %) (37). Ugotovili so bistvene razlike v ceni odmerka vitamina D med različnimi proizvodi (od 0,01 do 0,42 EUR za 25 mcg (1000 IE) vitamina D), s povprečno ceno 0,15 EUR. Trije najcenejši izdelki so bili v formulaciji kapljic. Zanimivo je bil najdražji proizvod (s ceno 0,42 EUR na odmerek oz. 25 mcg vitamina D), pri katerem so ugotovili bistveno nižjo vsebnost vitamina D od deklarirane.

V okviru istega projekta so Žmitek in sodelavci (39) raziskali tudi obseg dodajanja vitamina D z različnimi farmacevtskimi pripravki med epidemijo covida-19. Šlo je za ponovljeno presečno raziskavo na panelnem vzorcu odraslih prebivalcev Slovenije (N = 835), katerega struktura je bila glede na spol, starost in regijo primerljiva s strukturo prebivalcev Slovenije. Raziskava je pokazala, da se je med pandemijo zelo povečal obseg dopolnjevanja prehrane z vitaminom D. Decembra 2020 je tako z vitaminom D dopolnjevalo prehrano 56 % udeležencev raziskave. Mediana dnevnega odmerka vitamina D pri uporabnikih je bila 25 mcg (1000 IE), pri čemer je 5 % uporabnikov preseglo najvišji dopustni dnevni vnos 100 mcg (4000 IE). Obseg dopolnjevanja prehrane s pripravki z vitaminom D je smotrno raziskati tudi po koncu pandemije, saj ima uživanje prehranskih dopolnil lahko pomemben vpliv na stopnjo preskrbljenosti prebivalcev z vitaminom D.

Zdravila

Registrirana zdravila, ki se izdajajo na zdravniški recept

Vsa registrirana zdravila sodijo v farmakoterapevtsko skupino Vitamini, vitamin D in analogi z ATC oznako A11CC05. Zdravili v obliki peroralnih kapljic, ki vsebujeta holekalciferol, sta Plivit® D_3 4000 IE/mL (1 kapljica = 200 IE = 5 mcg) in Oleovit® D_3 14.400 IE/mL (1 kapljica = 400 IE = 10 mcg) in sta registrirani kot zdravili, ki se izdajata na zdravniški recept. Registrirani zdravili v obliki tablet sta Vitamin D3 Krka® 1000 IE (25 mcg) in Vitamin D3 Krka® 7000 IE (175 mcg) (40–43).

Kapljice Plivit D_3® je potrebno hraniti v hladilniku in vzeti s čajno žličko soka ali mleka, Oleovit D_3® kapljice se lahko jemljejo neposredno v usta ali po žlički z nekaj tekočine, saj so brez okusa, zdravilo se hrani pri sobni temperaturi (40, 41).

Registrirana zdravila, ki se izdajajo brez zdravniškega recepta

Vitamin D3 Krka® 500 IE in Vitamin D3 Krka® 1000 IE sta na voljo v obliki belih, okroglih, bikonveksnih tablet. Tablete je treba pogoltniti z nekaj vode, neodvisno od hrane. Indicirani sta za preprečevanje pomanjkanja vitamina D pri otrocih, starih 6 let ali več, mladostnikih in odraslih s prepoznanim tveganjem – pri tem je priporočen dnevni odmerek od 500 do 1000 IE vitamina D (12,5–25 mcg holekalciferola), kar ustreza ½–1 tablete zdravila Vitamin D3 Krka 1000 IE na dan (42).

Medsebojno delovanje vitamina D z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri možnih interakcijah razlikujemo učinke drugih zdravil na holekalciferol in učinke holekalciferola na druga zdravila.

Učinki drugih zdravil na holekalciferol:

Induktorji presnovnih encimov CYP450 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, barbiturati, izoniazid) lahko zmanjšajo učinkovitost vitamina D, ker zmanjšajo serumsko koncentracijo 25-hidroksiholekalciferola (25(OH)D) in povečajo njegovo biotransformacijo v neaktivne presnovke z indukcijo encima 24-hidroksilaze. Pri sočasni uporabi so povečane potrebe po vitaminu D. Ravno tako glukokortikoidi lahko zmanjšajo učinkovitost vitamina D zaradi motene aktivacije 25(OH)D v hormon D in povečane presnove. Izoniazid inhibira aktivacijo vitamina D, tako lahko zmanjša učinkovitost vitamina D_3.

Zdravila, ki delujejo tako, da povzročijo malabsorpcijo maščob (npr. orlistat, holestiramin), lahko poslabšajo absorpcijo vitamina D iz prebavil.

Sočasna uporaba **tiazidnih diuretikov** poveča tveganje za hiperkalcemijo, a le pri uporabi aktivnih oblik vitamina D (alfakalcidol, kalcitriol), saj tiazidi in indapamid zmanjšujejo izločanje kalcija z urinom.

Pri bolnikih, ki prejemajo **digoksin** in vitamin D_3, je potrebna previdnost, saj lahko hiperkalcemija (ki je lahko posledica čezmerne uporabe vitamina D_3) povzroči srčne aritmije, a je ta nevarnost ob jemanju priporočenih odmerkov vitamina D zanemarljiva (40–42).

Učinki holekalciferola na druga zdravila:

Aktivne oblike vitamina D (alfakalcidol, kalcitriol) lahko povečajo absorpcijo aluminija v črevesju, a le pri kronični sočasni uporabi (npr. antacidi) (44).

Odmerjanje vitamina D

Priporočeno odmerjanje vitamina D in prilagajanje odmerkov glede na stopnjo pomanjkanja, starost, stopnjo prehranjenosti in druge dejavnike je podrobno navedeno v prvem poglavju »Slovenske smernice za zadostno preskrbljenost z vitaminom D«.

Literatura

1. Lindsay Allen L, de Benoist B, Dary O, Hurrell R. Guidelines on Food Fortification with Micronutrients. WHO/FAO, Department of Nutrition for Health and Development; 2006. p. 341.
2. Calvo MS, Whiting SJ. Survey of current vitamin D food fortification practices in the United States and Canada. J Steroid Biochem Mol Biol; 2013.136:211–3. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.09.034.
3. Whiting SJ, Calvo MS. Vitamin D Fortification and Supplementation Policies to Correct Vitamin D Insufficiency/Deficiency Globally. London: Academic Press; 2018. p. 91–108.
4. World Health Organization (WHO). Biofortification of Staple Crops. 2016. [cited 2021 Nov 21]. Available from: https://www.who.int/elena/titles/biofortification/en/.
5. Cashman KD, Kiely M. Vitamin D and food fortification. In: Feldman D, ed. Vitamin D. 4th ed. Cambridge: Academic Press; 2018. Chapter 63:109–27.
6. Hayes A, Cashman KD. Food-based solutions for vitamin D deficiency: putting policy into practice and the key role for research. Proc Nutr Soc; 2017.76:54–63. doi: 10.1017/S0029665116000756.
7. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper. Front Endocrinol; 2018.9:373. doi: 10.3389/fendo.2018.00373.
8. EFSA. Scientific Opinion on the safety of vitamin D-enriched UV-treated baker's yeast. EFSA J; 2014.12:3520. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3520.
9. EFSA. Safety of extended uses of UV-treated baker's yeast as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. EFSA J; 2021.e06602. doi: 10.2903/j.efsa.2021.6602.
10. European Parliament Council of the European Union, Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods. Official J Eur Union; 2006.L 404/26:1–13.
11. Community Register on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods. 2021. [cited 2021 Nov 21]. Available from: https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-01/labelling_nutrition-vitamins_minerals-comm_reg_en.pdf.
12. Mertz W. Food fortification in the United States. Nutr Rev; 1997.55:44–9. doi: 10.1111/j.1753-4887.1997.tb01594.x.
13. Blank, S, Scanlon KS, Sinks TH, Lett S, Falk H. An out break of hypervitaminosis D associated with the over fortification of milk from a home-delivery dairy. Am J Public Health; 1995.85:656–9. doi: 10.2105/AJPH.85.5.656.
14. Moulas AN, Vaiou M. Vitamin D fortification of foods and prospective health outcomes. J Biotechnol; 2018.285:91–101. doi: 10.1016/j.jbiotec.2018.08.010.
15. Hennessy Á, Walton J, Flynn A. The impact of voluntary food fortification on micronutrient intakes and status in European countries: a review. Proc Nutr Soc; 2013.72:433–40. doi: 10.1017/S002966511300339X.
16. Piirainen T, Laitinen K, Isolauri E. Impact of national fortification of fluid milks and margarines with vitamin D on dietary intake and serum 25- hydroxy vitamin D concentration in 4-year-old children. Eur J Clin Nutr; 2007.61:123–8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602506.
17. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Update on Vitamin D. London: TSO; 2007. p. 77. [cited 2021 Nov 21]. Available from:

https://www.gov.uk/government/publications/sacn-update-on-vitamin-d-2007.

18. Hirvonen T, Sinkko H, Valsta L, Hannila ML, Pietinen P. Development of a model for optimal food fortification: vitamin D among adults in Finland. Eur J Nutr; 2007.46:264–70. doi: 10.1007/s00394-007-0660-0.

19. Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, Erkkola M, Koskela T, Lakkala K, et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. Am J Clin Nutr; 2017.105:1512–20. doi: 10.3945/ajcn.116.151415.

20. Krušič S, Hribar M, Hafner E, Žmitek K, Pravst I. Use of Branded Food Composition Data bases for the Exploitation of Food Fortification Practices: A Case Study on Vitamin D in the Slovenian Food Supply. Front. Nutr., 2022.8:775163. doi: 10.3389/fnut.2021.775163.

21. Kusič Z. Endemicgoiter and iodine deficiency in Yugoslavia. J Endocrinol Invest; 1989.12:441–2.

22. Porenta M, Hojker S, Avcin J, Budihna N. Golšavost v Sloveniji. Radiol Oncol; 1993.27:46–50.

23. Kotnik P, Campa AS, Zupancic M, Stimec M, Smole K, Mis NF, et al. Goiter prevalence and urinary iodine concentration in Slovenian adolescents. Thyroid; 2006.16:769–73. doi: 10.1089/thy.2006.16.769.

24. Republika Slovenija. Pravilnik o čaju, gorčici, jedilni soli, pecilnem prašku, prašku za puding in vanilijevem sladkorju. Uradni List RS; 1999.7190–2. [cited 2021 Sep 23]. Available from: https://www.uradni-list.si/1/content?id=20639.

25. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. Croat Med J; 2011.52:615–21. doi: 10.3325/cmj.2011.52.615.

26. Žmitek K, Pravst I. Iodisation of Salt in Slovenia: Increased Availability of Non-Iodised Salt in the Food Supply. Nutrients; 2016.8:434. doi: 10.3390/nu8070434.

27. Hribar M, Hristov H, Lavriša Ž, Koroušić Seljak B, Gregorič M, Blaznik U, et al. Vitamin D Intake in Slovenian Adolescents, Adults, and the Elderly Population. Nutrients; 2021.13:3528. doi: 10.3390/nu13103528.

28. Natri AM, Salo P, Vikstedt T, Palssa A, Huttunen M, Karkkainen MUM, et al. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxy vitamin D concentration in women as effectively as cholecalciferol supplement. J Nutr; 2006.136:123–127.

29. Mocanu V, Stitt PA, Costan AR, Zbranca E, Luca V, Vieth R. Long term efficacy and safety of high vitamin D intakes as fortified bread. FASEB J; 2005.19:A59.

30. Direktiva 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih. 2002. [cited 2021 Sep 23]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=CELEX%3A02002L0046-20210320.

31. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS; 2013. 66/13. [cited 2021 Sep 23]. Available from: http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV11675.

32. Zakon o zdravilih. Uradni list RS; 2014. 17/14 in 66/19. [cited 2021 Sep 23]. Available from: http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO6295.

33. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal; 2012.10 (7):2813. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813.

34. European Commission. Discussion Paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in food stuffs. June 2006. [cited 2021 Sep 23]. Available from: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling-and-nutrition/food-supplements_sl.

35. Uredba (ES) št. 178/2002 Evropskega Parlamenta in Sveta z dne 28. januarja 2002 o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane in postopkih, ki zadevajo varnost hrane. 2021. [cited 2021 Sep 23]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=CELEX%3A02002R0178-20210526.

36. JAZMP. Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh. 2019. [cited 2021 Sep 23]. Available from: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov__2019.pdf.

37. Žmitek K, Krušič S, Pravst I. An Approach to Investigate Content-Related Quality of Nutraceuticals Used by Slovenian Consumers: A Case Study with Folate and Vitamin D Supplements. *Foods;* 2021. *10*: 845. Available from: https://doi.org/10.3390/foods10040845.

38. EC. Guidance Document for Competent Authorities, Tolerances for the Control of Compliance of Nutrient Values Declared on a Label with EU Legislation. 2012. Available from: https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/labelling_nutrition-vitamins_minerals-guidance_tolerances_1212_en.pdf.

39. Žmitek K, Hribar M, Lavriša Ž, Hristov H, Kušar A, Pravst I. Socio-Demographic and Knowledge-Related Determinants of Vitamin D Supplementation in the Context of the COVID-19 Pandemic: Assessment of an Educational Intervention. Front Nutr; 2021.8:648450. doi: 10.3389/fnut.2021.648450.

40. CBZ. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Plivit D_3 4000 i.e./ml peroralne kapljice. [cited 2021 Sep 22]. Available from: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0D3BCCFA3742330EC12579C2003F57EE/$File/s-026198.pdf.

41. CBZ. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Oleovit D_3 14400 i.e./ml peroralne kapljice. [cited 2021 Sep 22]. Available from: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/8BF0C0E51DDAE1C6C1258151008323F8/$File/s-024402.pdf.

42. CBZ. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vitamin D_3 Krka 1000 i.e. tablete [cited 2021 Sep 22]. Available from: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/38BDF82E13DA0D39C12584380083B6A0/$File/s-024798.pdf.

43. CBZ. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vitamin D3 Krka 7000 i.e. tablete [cited 2023 Sep 21]. Available from: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/A404A46B0ED8A06AC12588BF00003290/$File/s-027454.pdf.

44. Lexicomp® Drug Interactions. [cited 2021 Sep 22]. Available from: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?&redirect=true.

6

INTOKSIKACIJA
z vitaminom D

Intoksikacija z vitaminom D – hipervitaminoza D

Aneta Soltirovska Šalamon, Marija Pfeifer

Povzetek

Intoksikacija z vitaminom D (IVD; poimenovana tudi zastrupitev z vitaminom D ali hipervitaminoza D) na podlagi objektivnih podatkov iz literature ostaja izjemno redka; lahko pa se bo njena incidenca povečala zaradi vse večjega zanimanja in razširjenega jemanja vitamina D in sočasnih motenj v razgradni poti vitamina D ali sočasno prisotnih bolezni, ki nenadzorovano povečujejo raven aktivne oblike vitamina D in povzročajo hiperkalcemijo.

Najpogostejši klinični simptomi in znaki IVD so v bistvu simptomi in znaki hude hiperkalcemije: apatija, zmedenost, polidipsija, poliurija, ponavljajoče se bruhanje, bolečine v trebuhu in dehidracija. Huda hiperkalcemija je lahko posledica dolgotrajnega prekomernega vnosa vitamina D, motenj v presnovni poti vitamina D, ali naključne bolezni, pri kateri se lokalno čezmerno proizvaja aktivni presnovek vitamina D. IVD se zaradi prevelikega vnosa vitamina D razvije, ko koncentracije 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) v serumu dosežejo 375 nmol/L ali več. Endogena IVD je lahko posledica bodisi zmanjšane razgradnje aktivnega presnovka vitamina D – 1,25-dihidroksiholekalciferola ($1,25(OH)_2D$), kot pri idiopatski infantilni hiperkalcemiji, bodisi prekomerne proizvodnje tega presnovka pri nekaterih limfomih in granulomatoznih motnjah.

Samovoljno uživanje vitamina D v višjih odmerkih, kot so priporočeni glede na starost in telesno maso, torej v odmerkih, višjih od maksimalnega priporočenega dnevnega vnosa, je posledica »osveščenosti« splošne populacije o zdravstvenih koristih, povezanih z vitaminom D. Večino neželenih dogodkov bi lahko znatno zmanjšali že z enostavno zakonodajo, ki bi zagotavljala ustrezno kakovost pripravkov z vitaminom D ter prepovedala uporabo izdelkov z zelo visoko vsebnostjo vitamina D (50.000 IE ali več). Večina v literaturi opisanih primerov resnih IVD pa je posledica nezavednega zelo visokega odmerjanja pripravkov vitamina D zaradi nerazumevanja navodil oziroma po pomoti.

Uvod

Pomanjkanje vitamina D, kot je do sedaj znano iz podatkov številnih raziskav, je povezano tako s prizadetostjo kosti kot tudi s povečanim tveganjem za ekstraskeletne zaplete, kot so avtoimunske bolezni, kronična obstruktivna pljučna bolezen, rak in presnovni sindrom. Prevladujoče pomanjkanje vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L) in hudo pomanjkanje vitamina D (25(OH)D < 30 nmol/L) sta globalni problem javnega zdravja (1, 2). Zaradi vse večje ozaveščenosti o pomanjkanju vitamina D in s tem povezanih zdravstvenih težavah je vitamin D postal priljubljeno vitaminsko prehransko dopolnilo, njegova uporaba pa se je izrazito povečala (3). Povečana uporaba vitamina D v splošni populaciji in naraščajoče število predpisov terapevtskih odmerkov (vključno z zelo visokimi odmerki) brez zdravniškega nadzora lahko povzročita večje tveganje za eksogeno hipervitaminozo D s simptomi hiperkalcemije, znano tudi kot intoksikacija z vitaminom D (IVD) (4). To poglavje predstavlja simptome in znake, povezane z IVD zaradi prevelikega odmerjanja, in pojasnjuje nekatere mehanizme »preobčutljivosti« na vitamin D. Obstoječe znanje o IVD temelji na poročilih o primerih, naključnih zastrupitvah in poskusih na živalih. Iz etičnih razlogov je eksperimentalna analiza IVD pri ljudeh neizvedljiva. Vendar je incidenca IVD zelo majhna, saj v obsežnih randomiziranih s placebom kontroliranih raziskavah, kot sta na primer VITAL (5) in D2d (6), ki sta vključevali čez 25.000 oziroma 2400 preiskovancev, v prvi so prejemali

2000 IE holekalciferola 5,3 leta, v drugi pa 4000 IE holekalciferola 2,5 let ali placebo, ni bilo razlike med placebo in interventnima skupinama v pojavljanju hiperkalcemije ali ledvičnih kamnov, pravih zastrupitev z vitaminom D ni bilo.

Opredelitev intoksikacije z vitaminom D in razsežnost problema

Intoksikacija z vitaminom D (hipervitaminoza D), ki nastane zaradi presežka vitamina D, je klinično stanje, za katerega je značilna huda hiperkalcemija, ki lahko traja dlje časa in vodi do resnih zdravstvenih posledic, kot so nefrolitiaza, nefrokalcinoza, motnje srčnega ritma, ulkusna bolezen, pankreatitis in druge (7). Raziskovalci ugotavljajo različne mehanizme za nastanek IVD. Ti mehanizmi vključujejo povečano aktivnost 1α-hidroksilaze ali zmanjšano aktivnost encima, ki razgrajuje hormon D, 24-hidroksilaze, obe vodita do povečane koncentracije $1,25(OH)_2D$; povečano število receptorjev za vitamin D; nasičenost zmogljivosti vezalne beljakovine za vitamin D.

Hipervitaminoza D s hiperkalcemijo je lahko eksogena in se razvije po nenadzorovani uporabi visokih odmerkov vitamina D ali presnovkov oziroma analogov vitamina D (25(OH)D; $1,25(OH)_2D$; 1(OH)D). Pri endogeni intoksikaciji z vitaminom D je hipervitaminoza D s hiperkalcemijo lahko odraz prekomerne proizvodnje $1,25(OH)_2D$ v imunskih celicah granulomskih tkiv pri aktivnih granulomatozah in pri limfomih, ali pa zaradi zmanjšane razgradnje $1,25(OH)_2D$ in 25(OH)D pri idiopatski infantilni hiperkalcemiji (IIH) (7).

Pri zdravih posameznikih eksogeno IVD običajno povzroči dolgotrajna (večmesečna) uporaba visokih odmerkov vitamina D (običajno skupaj z velikimi količinami pripravkov kalcija), ne pa dolgotrajna izpostavljenost kože soncu ali uživanje raznolike prehrane. Človeško telo lahko uravnava količino previtamina D_3 in vitamina D_3, ki nastaneta v koži z ultravijoličnim B sevanjem (UVB sevanje), saj se presežki vitamina D_3 pod vplivom toplote v koži razgradijo. Raznolika prehrana običajno ne zagotavlja zadostnih količin vitamina D (8), obogatitev živil z vitaminom D pa je običajno skromna (9, 10).

Eksogeno IVD zaradi prevelikega odmerjanja vitamina D diagnosticiramo z izrazito povečano koncentracjo 25(OH)D (> 375 nmol/L), ki jo spremljata huda hiperkalcemija in hiperkalciurija ter zelo nizka ali nezaznavna raven parathormona (PTH) (4). Hiperkalciurija in hiperkalcemija sta osnovni merljivi značilnosti IVD. Koncentracija $1,25(OH)_2$ D pri bolnikih z IVD je lahko v referenčnem območju, rahlo zvišana ali redkeje znižana, kadar povečana raven kalcija v serumu zavira izločanje PTH. Raven $1,25(OH)_2D$ se zniža tako z inhibicijo aktivnosti 1α-hidroksilaze kot s povečanjem aktivnosti 24-hidroksilaze (7).

Eksogena IVD se tudi lahko razvije pri bolnikih, ki jemljejo prevelike odmerke $1,25(OH)_2D$ ali drugih 1-alfa-hidroksiliranih analogov vitamina D (1α(OH)D), kot so alfakalcidol, parikalcitol in dokserkalciferol, ki se uporabljajo za zdravljenje hipokalcemičnih motenj, vključno s hipoparatiroidizmom, psevdohipoparatiroidizmom, osteomalacijo in sekundarnim hiperparatiroidizmom pri kronični ledvični bolezni 4. in 5. stopnje. V teh primerih je hiperkalcemija škodljiva posledica čezmernega odmerjanja 1-alfa-hidroksiliranih analogov vitamina D, zato je koncentracija 25(OH)D normalna (ali celo nizka), koncentracija $1,25(OH)_2D$ pa je povečana (7, 11). Hiperkalcemija (IVD) je veliko pogostejša ob sočasni uporabi tiazidnih diuretikov (tudi indapamida), ki zavirajo izločanje kalcija v ledvicah.

Povečano tveganje za endogeno IVD predstavljajo bolezni, ki tvorijo granulome (sarkoidoza, tuberkuloza, lepra, tujkov granulom, glivične bolezni, infantilna nekroza podkožnega maščobnega tkiva, polimiozitis celic velikank in berilioza), in limfomi. Imunske celice, ki sestavljajo granulome in limfome, so bogate z encimom 1-alfa hidroksilazo, zato lahko nekontrolirano aktivirajo 25(OH)D v $1,25(OH)_2D$ ali hormon D (12).

Drugačen je mehanizem nastanka endogene IVD in hiperkalcemije pri bolnikih z IIH, ki imajo manj aktivno ali neaktivno 24-hidroksilazo (*CYP24A1*), zato se $1,25(OH)_2D$ in 25(OH)D ne razgrajujeta, ampak se kopičita in povzročata hiperkalcemijo (13). IIH se lahko odkrije v zgodnjem otroštvu ali v odrasli dobi, lahko pa ostane nediagnosticirana (14, 15). Pri teh bolezenskih stanjih so bolniki »preobčutljivi« na vitamin D, saj se povečana

koncentracija 1,25$(OH)_2$D s hiperkalcemijo lahko razvije po dodatku vitamina D ali po uživanju prehranskih dopolnil, ki vsebujejo vitamin D, ali celo po nenadzorovanem sončenju in jo lahko povzroči že vnos vitamina D v odmerkih, ki so priporočeni za splošno populacijo in veljajo za varne (7). Bolniki z Williams-Beurenovim sindromom so tudi preobčutljivi na vitamin D, vendar sta lahko koncentraciji tako 25(OH)D kot 1,25$(OH)_2$D pri tej bolezni normalni ali povišani, patofiziologija nastanka pa ni povsem jasna. Še en nedavno odkrit vzrok IIH je okvara v genu *SLC34A1*, ki kodira natrijev fosfatni kotransporter (NaPi-IIA) v ledvicah, posledica okvare kotransporterja je hipofosfatemija (15); hiperkalcemija je posredna manifestacija zavrtega izločanja FGF-23 zaradi hipofosfatemije. FGF-23 sicer spodbuja fosfaturijo in zavira 1-alfa hidroksilazo (16). Pri endogeni IVD je hiperkalcemija povezana s povišano koncentracijo 1,25$(OH)_2$D za razliko od IVD zaradi prevelikega odmerjanja vitamina D (eksogena IVD), kjer je hiperkalcemija posledica visoke koncentracije 25(OH)D (11).

Razširjenost IVD ni znana. Zaradi povečanega vnosa prehranskih dopolnil, ki vsebujejo vitamin D, in nedavnih informacij o razširjenosti polimorfizmov v genih *CYP24A1* in *SCL34A1* (17) v splošni populaciji (na podlagi podatkov dbSNP je ocenjena pogostnost dvoalelnih različic v genih *CYP24A1* v splošni populaciji 1 : 33.000 rojstev) je lahko incidenca IVD v porastu (17, 18, 19).

Taylor in Davies sta opravila celovit pregled intoksikacij z vitaminom D v literaturi, ki temelji pretežno na poročilih o primerih in serijah primerov. Od 44 prispevkov jih je 20 obravnavalo hipervitaminoze D zaradi napake pri dodajanju; 17 je poročil o neustreznem predpisovanju ali izdajanju vitamina D in sedem je poročil o napakah pri odmerjanju (vključno s samoodmerjanjem). Največja analiza iz Združenega kraljestva je vključevala 372 primerov relativnega presežka vitamina D (> 220 nmol/L), pri čemer 349 primerov ni bilo pod neposrednim zdravniškim nadzorom (20).

Populacijska pogostnost hipervitaminoze D in z njo povezane toksičnosti je bila neposredno raziskana z uporabo serumskih koncentracij 25(OH)D v raziskavi Dudenkova in soavtorjev (4), od leta 2002 do 2011. Z namenom ugotoviti razširjenost IVD, ki jo je dokazala prisotnost hiperkalcemije, so avtorji določali ravni 25(OH)D v več kot 20.000 serumih. Število posameznikov s koncentracijo 25(OH)D v serumu > 125 nmol/L se je v tem obdobju povečalo za 20-krat, najverjetneje zaradi povečane uporabe prehranskih dopolnil z vitaminom D. Vendar so razmeroma visoke koncentracije 25(OH)D sovpadale z normalno koncentracijo kalcija v serumu. Samo pri enem bolniku s koncentracijo 25(OH)D 910 nmol/L je bila diagnosticirana hiperkalcemija.

Veugelers in soavtorji so ugotavljali, da so odrasli Kanadčani, ki so zaužili do 20.000 IE vitamina D_3 na dan, znatno povečali koncentracijo 25(OH)D, do 150 nmol/L, vendar brez dokazov o toksičnosti (21). V primerih eksogene zastrupitve z vitaminom D, ki jo je spremljala simptomatska hiperkalcemija, so ljudje običajno dalj časa uživali od 50- do 150-krat večje odmerke vitamina D od zgornjega priporočenega vnosa, ki je pri otrocih do enega leta starosti 1000 IE, pri odraslih pa 4000 IE (22).

V slovensko nacionalno-reprezentativno raziskavo Nutrihealth (2017/2018) je bilo vključenih 280 odraslih oseb (18–74 let), od katerih jih je dobra tretjina (38 %) poročala o uporabi prehranskih dopolnil, 8 % pa posebej tudi o dodajanju vitamina D (23). Dva udeleženca raziskave sta imela serumsko koncentracijo 25(OH)D višjo od 100 nmol/L, nihče pa višje od 150 nmol/L.

Poročilo ameriškega Inštituta za medicino (IOM) iz leta 2011 je podalo zgornje meje vnosa vitamina D na podlagi učinkov akutnega, kratkotrajnega dodajanja pripravkov z visokimi odmerki vitamina D in tistih, ki se lahko pojavijo kot rezultat sekundarne kronične večletne uporabe (24). Akutno toksičnost vitamina D običajno povzročijo odmerki vitamina D veliko večji od 10.000 IE/dan, če zvečajo koncentracijo 25(OH)D v serumu nad 375 nmol/L. Dodatni dejavniki, kot je večji sočasni vnos kalcija, povečajo tveganje za razvoj hiperkalcemije in IVD (24, 25).

Možna toksičnost zmernega vnosa vitamina D v daljšem obdobju

Strokovnjaki ameriškega Inštituta za medicino in Endokrinološkega združenja navajajo, da bi bila potencialna kronična toksičnost posledica dajanja odmerkov veliko večjih od 4000 IE/dan v daljšem obdobju, po možnosti več let, ki bi lahko povzročili koncentracije 25(OH)D v serumu od 128–150 ng/mL (320–375 nmol/L) (24, 25).

Klinični znaki in simptomi intoksikacije z vitaminom D

Klinični znaki in simptomi IVD so raznoliki in so pravzaprav enaki znakom in simptomom hiperkalcemije (7, 11).

Simptomi IVD so podobni tistim pri drugih hiperkalcemičnih stanjih:

- Nevropsihiatrični simptomi so težave s koncentracijo, zmedenost, apatija, zaspanost, depresija, psihoza in v skrajnih primerih stupor in koma.
- Prebavni simptomi IVD vključujejo ponavljajoče se bruhanje, bolečine v trebuhu, polidipsijo, anoreksijo, zaprtje, peptične razjede in pankreatitis.
- Kardiovaskularni simptomi in znaki IVD vključujejo hipertenzijo, skrajšan interval QT, elevacijo segmenta ST in bradiaritmije s srčnim blokom prve stopnje v elektrokardiogramu.
- Ledvični simptomi vključujejo hiperkalciurijo kot najzgodnejši znak, poliurijo, polidipsijo, nefrogeni diabetes insipidus, dehidracijo, nefrolitiazo, nefrokalcinozo in ledvično odpoved.
- Drugi simptomi IVD, ki jih povzroča hiperkalcemija, vključujejo mišično slabost, pasovno keratopatijo, izgubo sluha in bolečo periartikularno kalcinozo (26).

Diagnostika intoksikacije z vitaminom D

Diagnozo IVD je mogoče določiti klinično. Za pravočasno diagnozo IVD sta pomembna podrobna anamneza in klinični pregled. IVD je pri večini bolnikov posledica prevelikih odmerkov ali prepogostih intervalov odmerjanja vitamina D, ki se daje za osteoporozo, hipoparatiroidizem, hipofosfatemijo, osteomalacijo ali ledvično osteodistrofijo, pogosto v kombinaciji s pripravki kalcija. Zaradi trenutne popularnosti vitamina D kot dodatnega zdravila ob zdravljenju številnih bolezni je dodajanje vitamina D (vključno z uporabo terapevtskih odmerkov) lahko tudi vzrok pri sicer zdravih posameznikih.

Laboratorijski izvidi pri bolnikih s simptomatsko eksogeno IVD, povezano s prevelikim odmerjanjem vitamina D, kažejo ob hiperkalcemiji še znižano vrednost intaktnega PTH, koncentracijo 25(OH)D > 375 nmol/L) in normalne ali povišane koncentracije $1,25(OH)_2D$.

Za eksogeno IVD kot neželeno posledico terapije z aktivnim presnovkom vitamina D (tako $1,25(OH)_2D$ kot 1α-(OH)D) so značilni laboratorijski izvidi z znižano vrednostjo intaktnega PTH, povišane koncentracije $1,25(OH)_2D$ in znižane ali normalne koncentracije 25(OH)D.

Za zastrupitev z endogenim aktivnim presnovkom $1,25(OH)_2D$ pri granulomatoznih boleznih ali limfomih je značilna znižana raven intaktnega PTH, znižana ali normalna koncentracija 25(OH)D in zvišana koncentracija $1,25(OH)_2D$.

Pri hiperkalcemičnem bolniku hiperfosfatemija kaže na IVD, medtem ko hipofosfatemija kaže na primarni hiperparatiroidizem. Za slednje stanje je nadalje značilna povečana raven PTH in zvečana koncentracija $1,25(OH)_2D$, vendar normalna, največkrat pa znižana koncentracija 25(OH)D (7, 26, 27).

Zdravljenje intoksikacije z vitaminom D

***Tabela 6**: Zdravljenje hiperkalcemije glede na stopnje.*

Stopnja hiperkalcemije*	Zdravljenje
Blaga Ca 2,6–2,85 mmol/L	Takojšnje zdravljenje ni potrebno. Izogibati se dejavnikom, ki lahko poslabšajo hiperkalcemijo: tiazidni diuretiki, terapija z litijevim karbonatom, hipovolemija, dolgotrajni počitek v postelji ali nedejavnost, dodatki kalcija in/ali vitamina D.
Zmerna Ca 2,86–3,4 mmol/L	Asimptomatski ali blago simptomatski posamezniki s kronično zmerno hiperkalciemijo ne potrebujejo takojšnjega zdravljenja. Akutno nastala zmerna hiperkalcemija lahko povzroča spremembe zavesti, kar zahteva zdravljenje, kot je opisano pri hudi hiperkalcemiji.
Huda Ca > 3,5 mmol/L	Začetno zdravljenje: sočasno dajanje intravenske izotonične raztopine natrijevega klorida, subkutanega kalcitonina in bisfosfonata (zoledronske kisline – ZA). • Izotonična fiziološka raztopina (FR) Pri hudi hiperkalcemiji je intravaskularni volumen izrazito zmanjšan. FR za 24–48 ur popravi volumen in poveča izločanje kalcija skozi ledvice. Začetna hitrost infuzije FR je 200–300 ml/uro, ki se nato prilagodi, tako da vzdržuje izločanje urina pri 100–150 ml/uro. • Kalcitonin Za takojšnje, kratkotrajno zdravljenje hiperkalcemije pri simptomatskih bolnikih (npr. letargija, stupor). Kalcitonin se uporablja v kombinaciji s hidracijo s FR in z bisfosfonatom. Začetni odmerek je 4 E/kg, subkutano ali intramuskularno. • Bisfosfonati Hujša ali simptomatska hiperkalcemija zaradi čezmerne resorpcije kosti → intravenski bisfosfonat ZA – začetni odmerek 4 mg IV v 15 minutah, vendar šele, ko je bolnik primerno hidriran. • Neodzivna hiperkalcemija na bisfosfonate ali kontraindikacije za bisfosfonate (huda okvara ledvic (oGF < 30 ml/min) ali alergija): denosumab 60–120 mg s.c. • Dializa je indicirana pri hudi hiperkalcemi, povezani z malignimi boleznimi in ledvično insuficienco ali srčnim popuščanjem.

Povzeto po: Shane E, Berenson JR. Treatment of hypercalcemia. UpToDate 2022. Available online at: www.uptodate.com.

*Kalcemija je izražena kot korigirani kalcij na albumine.

Vsaka od treh oblik vitamina D (vitamin D, 25(OH)D ali $1,25(OH)_2D$) lahko povzroči IVD. Intoksikacijo z vitaminoma D_2 ali D_3 je težje obvladovati kot zastrupitev z metaboliti vitamina D (25(OH)D ali $1,25(OH)_2D$). To je deloma posledica dolge razpolovne dobe v telesu zaradi visoke topnosti vitamina D v lipidih v jetrih, mišicah in maščobnem tkivu ter ustrezne velike skladiščne zmogljivosti (14, 28). Tako lahko hiperkalcemija zaradi prevelikega odmerjanja vitamina D teoretično traja tudi do 18 mesecev po prekinitvi dajanja vitamina D, kar je posledica počasnega sproščanja shranjenega vitamina D iz maščobnih zalog. Ker je razpolovna doba $1,25(OH)_2D$ v telesu veliko krajša (4–8 ur) kot razpolovna doba 25(OH)D (14–20 dni), lahko zastrupitev s 25(OH)D traja več tednov, medtem ko zastrupitev z $1,25(OH)_2D$ traja le nekaj dni (26, 28).

Zdravljenje IVD je odvisno od stopnje hiperkalcemije in je sestavljeno iz strategije zdravljenja prvega in drugega reda (7, 26, 27, 29, 30).

Zdravljenje IVD prvega reda vključuje naslednje postopke:

1. Prekinitev jemanja pripravkov z vitaminom D in zmanjšanje dnevnega vnosa kalcija s hrano (na manj kot 400 mg). Bolnikom z granulomatoznimi boleznimi, limfomom in IIH priporočamo tudi, da se izogibajo izpostavljanju sončni svetlobi in drugim virom UVB sevanja.

2. Priporoča se uporaba velikih količin izotonične raztopine natrijevega klorida, še posebej ob dehidraciji in prizadetosti ledvic. Diuretiki zanke se uvedejo kasneje, ko je bolnik hemodinamsko stabilen z normalnim volumnom tekočine. V primerih dolgotrajnega zdravljenja z natrijevim kloridom in diuretiki zanke je pomembno nadomestiti izgubljeni kalij.

3. Terapija z glukokortikoidi (GK) bo znižala plazemske koncentracije kalcija z zmanjšanjem njegove črevesne absorpcije z zmanjševanjem transcelularnih aktivnih transportnih procesov in povečanjem izločanja kalcija z urinom. Poleg tega terapija z GK zavre aktivacijo vitamina D v hormon D in spremeni presnovo vitamina D v jetrih, tako da spodbudi sintezo neaktivnih presnovkov. Zdravljenje z glukokortikoidi je zelo učinkovito, saj se ravni kalcija v serumu običajno normalizirajo v nekaj dneh pri odmerkih hidrokortizona 100 mg i.v./6 ur ali enakovrednega ekvivalenta. GK so najbolj učinkoviti v zmanjševanju hiperkalcemije, ki nastane pri granulomatozah, saj zdravijo tudi osnovno bolezen.

4. Antiresorptivna terapija z uporabo kalcitonina, bisfosfonatov (BS), denosumaba ali kombinacije se uporabi v primerih hude hiperkalcemije, saj je ta tudi posledica povečane osteoklastne resorpcije kosti zaradi neposrednega učinka $1,25(OH)_2D$ na kostno tkivo. Odziv na kalcitonin in na bifosfonate ali denosumab je zelo različen. Kalcitonin deluje hitro, vendar se po nekaj dneh lahko pojavi tahifilaksa. Bisfosfonati in denosumab znižajo kalcij v nekaj dneh, vendar učinek ostane dolgoročno. Dejansko so po novejših poročilih bisfosfonati ali denosumab najučinkovitejše zdravljenje IVD.

Tabela 7: *Zdravljenje IVD prvega reda.*

UKREPI	Način delovanja	Začetek delovanja	Trajanje delovanja
Izotonična raztopina natrijevega klorida	Poveča intravaskularni volumen. Poveča izločanje kalcija z urinom.	Ure	V času zdravljenja
Kalcitonin	Zavira resorpcijo kosti (zavira osteoklaste). Spodbuja izločanje kalcija z urinom.	4–6 ur	48 ur*
Bisfosfonati	Zavirajo resorpcijo kosti (zavirajo osteoklaste).	24–72 ur	2–4 tedne
Diuretik zanke**	Poveča izločanje kalcija z urinom z zaviranjem reabsorpcije kalcija v Henlejevi zanki.	Ure	V času zdravljenja
Glukokortikoidi	Zmanjšajo absorpcijo kalcija v črevesju. Zmanjšajo tvorbo 1,25-dihidroksivitamina D v mononuklearnih celicah pri bolnikih z granulomatoznimi boleznimi ali limfomom.	2–5 dni	Različno trajanje učinka (dnevi do tedni)
Denosumab	Zavira resorpcijo kosti z blokiranjem RANKL.	4–10 dni	4–15 tednov
Dializa	Odstranjuje kalcij, zato je treba uporabiti dializat z malo ali nič kalcija.	Ure	Zmanjšanje kalcija v času dialize

RANKL: receptorski aktivator liganda jedrnega faktorja kapa-B; PTH: paratiroidni hormon.

* Učinkovitost kalcitonina je omejena na prvih 48 ur, tudi pri ponavljajočih se odmerkih, zaradi razvoja tahifilaksije.

**Diuretikov zanke se ne sme uporabljati rutinsko, nikoli pri dehidriranem bolniku. Pri bolnikih z ledvično insuficienco ali srčnim popuščanjem je potrebna preudarna uporaba diuretikov Henlejeve zanke, da se prepreči preobremenitev s tekočino med hidracijo s fiziološko raztopino.

Povzeto po: Shane E, Berenson JR. Treatment of hypercalcemia. UpToDate 2022. Available online at: www.uptodate.com.

Zdravljenje IVD drugega reda vključuje naslednje možnosti:

1. Fenobarbital lahko zniža koncentracijo 25(OH)D z indukcijo jetrnega mikrosomskega encima 24-hidroksilaze (31).
2. Ketokonazol nespecifično zmanjša proizvodnjo $1,25(OH)_2D$ z zaviranjem citokroma P450 *CYP27B1* (1α-hidroksilaze), vendar dolgotrajna uporaba ni priporočljiva, ker blokira številne druge pomembne učinke *CYP* (32).
3. Aminokinolini (klorokin, hidroklorokin) pri granulomatoznih boleznih z neznanim mehanizmom zmanjšajo proizvodnjo $1,25(OH)_2D$ v aktiviranih mononuklearnih celicah (33).

4. Razvijajo tudi specifične zaviralce *CYP27B1* (1α-hidroksilaze), ki bi lahko blokirali tvorbo $1,25(OH)_2D$ brez poseganja v druge encime, ki vsebujejo citokrom P450 (34).

Zaključek

Čeprav je IVD, ki povzroča hiperkalcemijo, zelo redek pojav, je lahko smrtno nevaren, če se ne odkrije pravočasno. Obstaja več oblik eksogene (lahko iatrogene) in endogene IVD. Nenamerno preveliko odmerjanje zaradi uporabe farmacevtskih izdelkov je najpogostejši vzrok eksogene IVD. Literaturni pregled primerov IVD, ki jih je povzročilo preveliko odmerjanje, je potrdil, da je zastrupitev izjemno redka. Vendar pa je treba IVD vedno obravnavati kot diferencialno diagnozo pri bolnikih s hiperkalcemijo (12, 35). V nekaterih kliničnih stanjih je zelo pomembno pomisliti tudi na endogeno IVD, ki se lahko razvije zaradi ektopične proizvodnje $1,25(OH)_2D$ pri granulomatoznih boleznih, kot sta sarkoidoza in tuberkuloza, ali pri limfomih, ali pa zaradi prirojene motnje v razgradnji 25(OH)D in $1,25(OH)_2D$ ob pomanjkanju 24-hidroksilaze.

Kljub številnim polemikam v zvezi s ciljno koncentracijo 25(OH)D ali priporočenimi odmerki vitamina D za splošno populacijo razpoložljive smernice soglašajo, da koncentracije 25(OH)D > 375 nmol/L predstavljajo znatno tveganje za IVD in da je pri zdravljenju pomanjkanja vitamina D z uporabo zelo visokih odmerkov (znatno nad priporočenim največjim dnevnim odmerkom 4000 IE) potrebno redno spremljanje (36). V splošni populaciji se zavedanje o zdravstvenih koristih, povezanih z vitaminom D, povečuje; vendar pa lahko povečana uporaba pripravkov, ki vsebujejo velike odmerke vitamina D, posebej v kombinaciji s pripravki kalcija ali enormnimi količinami mleka in mlečnih izdelkov poveča tveganje za pojavnost IVD. Zato svetujemo previdnost ljudem, ki brez zdravniškega nadzora uporabljajo vitamin D v odmerkih, višjih od priporočenih.

Literatura

1. Bouillon R. Vitamin D and extraskeletal health. UpToDate 2022 [cited 2024 Apr 2]. Available from: www.uptodate.com.
2. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszkiewicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. Front Endocrinol. (Lausanne) 2018;9:550.
3. Žmitek K, Hribar M, Lavriša Ž, Hristov H, Kušar A, Pravst I. Socio-Demographic and Knowledge-Related Determinants of Vitamin D Supplementation in the Context of the COVID-19 Pandemic: Assessment of an Educational Intervention. Front. Nutr. 2021;8:648450.
4. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Cha SS, et al. Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/ml: a 10-year population-based study. Mayo Clin Proc. 2015;90:577–86.
5. Manson JE, Cook NR, Lee MI, Christen W, Bassuk S, Mora A, et al. VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. NEJM; 2019;380(1):23–32.
6. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(6):520–30.
7. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D–mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. Endocr Rev. 2016;37:521–47.
8. Hribar M, Hristov H, Lavriša Ž, Koroušić Seljak B, Gregorič M, Blaznik U, et al. Vitamin D Intake in Slovenian Adolescents, Adults, and the Elderly Population. *Nutrients* 2021; *13*: 3528.
9. Krušič S, Hribar M, Hafner E, Žmitek K and Pravst I. Use of Branded Food Composition Databases for the Exploitation of Food Fortification Practices: A Case Study on Vitamin D in the Slovenian Food Supply. Front. Nutr. 2022;8:775163.
10. Holick MF. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and up-to-date perspective. Mayo Clin Proc. 2015;90:561–4.

11. Gupta AK, Jamwal V, Sakul, Malhotra P. Hypervitaminosis D and systemic manifestations: a comprehensive review. JIMSA 2014;27:236–7.

12. Mudde AH, van den Berg H, Boshuis PG, Breedveld FC, Markusse HM, Kluin PM, et al. Ectopic production of 1,25-dihydroxyvitamin D by B-cell lymphoma as a cause of hypercalcemia. Cancer 1987;59:1543–6.

13. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. N Engl J Med. 2011;3655:410–21.

14. Dinour D, Davidovits M, Aviner S. Maternal and infantile hypercalcemia caused by vitamin-D-hydroxylase mutations and vitamin D intake. Pediatr Nephrol. 2015;30:145–52.

15. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. J Am Soc Nephrol. 2016;27:604–14.

16. Kang SJ, Lee R, Kim HS. Infantile hypercalcemia with novel compound heterozygous mutation in SLC34A1 encoding renal sodium-phosphate cotransporter 2a: a case report. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2019;24(1):64–7.

17. Ewa Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wójcik M, Rowińska E, et al. Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. J Appl Genet. 2017;58(3):349–53.

18. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, Sakaki T, Vilboux T, Ciccone C, et al. 1,25-(OH)2D-24 hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(4):649–57.

19. Gene [Internet]. CYP24A1 cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1 [Homo sapiens (human)]. National Center for Biotechnology Information [cited 2024 Apr 2]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1591.

20. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1121–7.

21. Veugelers PJ, Pham T-M, Ekwaru JP. Optimal Vitamin D Supplementation Doses that Minimize the Risk for Both Low and High Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in the General Population. *Nutrients*. 2015;7(12):10189–208.

22. Lee JP, Tansey M, Jennifer G, Jetton JG, Krasowski MD. Vitamin D Toxicity: A 16-Year Retrospective study at an Academic Medical Center. Laboratory Medicine 2018;49:2:123–9.

23. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, Blaznik U, Zaletel K, Oblak A, et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients* 2020; *12*:1838.

24. Ross CA, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HD. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. IOM (Institute of Medicine) Washington, DC: National Academies Press. 2011; p. 1–1115.

25. Holick MF, Binkey NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–30.

26. Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. Ann Intern Med. 1995;122:511–3.

27. Potts JT Jr, Juppner H. Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper Dl, Hauser Sl, Jameson Jl, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol. 2. 18th ed. New York, NY: McGraw Hill. 2012; p. 3096–129.

28. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr. 2008;88:582–6.

29. Cusano N, Thys-Jacobs S, Bilezikian JP. Hypercalcemia due to vitamin D toxicity. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editor. Vitamin D. London, UK: Elsevier 2011; p. 1394.

30. Shane E, Berenson J. Treatment of hypercalcemia. UpToDate 2022 [cited 2024 Apr 2]. Available from: www.uptodate.com.

31. Łukaszkiewicz J, Prószynska K, Lorenc RS, Ludwiczak H. Hepatic microsomal enzyme induction: treatment of vitamin D poisoning in a 7 month old baby. Br Med J. 1987;295:1173.

32. Glass AR, Eil C. Ketoconazole-induced reduction in serum 1,25-dihydroxyvitamin D and total serum calcium in hypercalcemic patients. J Clin Endocrinol Metab. 1988;66:934–8.

33. Adams JS, Diz M, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25 dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis associated hypercalcemia with short course chloroquine therapy. Ann Intern Med. 1989;11:437–8.

34. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014;21:319–29.

35. Hawkes CP, Li D, Hakonarson H, Meyers KE, Thummel KE, Levine MA. CYP3A4 induction by rifampin: an alternative pathway for vitamin D inactivation in patients with CYP24A1 mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:1440–6.

36. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports. Nutrients 2018;10:E953.

7

STANJE PRESKRBLJENOSTI z vitaminom D in pregled različnih smernic

Stanje preskrbljenosti z vitaminom D in pregled različnih smernic

Evgen Benedik, Marija Pfeifer, Darko Siuka, Tadej Battelino, Urška Blaznik, Andraž Dovnik, Matej Gregorič, Blaž Krhin, Alojz Ihan, Igor Pravst, Danica Rotar Pavlič, Darja Šmigoc Schweiger, Aneta Soltirovska Šalamon, Katja Žmitek

Uvod

V poglavju predstavljamo pregled definicij stanja preskrbljenosti z vitaminom D ter smernic in priporočil za vnos, dodajanje in nadomeščanje vitamina D v različnih državah po svetu. Stanje preskrbljenosti z vitaminom D je odvisno od več dejavnikov: količine razpoložljive ultravijolične B (UVB) svetlobe in dejanske izpostavljenosti UVB svetlobi, pigmentacije kože, uporabe kemičnih sredstev za zaščito pred soncem ter oblačil, prehrane, uživanja prehranskih dopolnil in zdravil. Ob upoštevanju vseh omenjenih dejavnikov kar 40 % Evropejcev nima zadostne ravni vitamina D, od teh ima 13 % hudo pomanjkanje (1). Kljub visoki prevalenci pomanjkanja vitamina D pomen nadomeščanja vitamina D v obliki prehranskih dopolnil ali zdravil po svetu še vedno ni poenoten. Znano je, da je stanje preskrbljenosti z vitaminom D v našem telesu tesno povezano tako s kroničnimi kot akutnimi bolezenskimi stanji (2). Za pomanjkanje vitamina D so ogroženi predvsem otroci, nosečnice, osebe s povečanim indeksom telesne mase, starejši ter migranti, ki se selijo v severne kraje (več v poglavju »Ogrožene skupine za pomanjkanje vitamina D«) (3).

Stanje preskrbljenosti z vitaminom D – opredelitev pojma

Stanje preskrbljenosti z vitaminom D je izraz, s katerim označimo preskrbljenost posameznika z vitaminom D. Opredelimo ga z določanjem ravni kalcidiola – 25(OH)D v serumu, ki je najboljši kazalec preskrbljenosti. Ima dolgo razpolovno dobo v serumu, zato so koncentracije stabilne in njegova raven dobro korelira z ravnjo parathormona (PTH). Ko vitamina D primanjkuje, se raven PTH kompenzatorno poveča, in obratno, ko je 25(OH)D dovolj, se raven PTH zniža in pri določeni koncentraciji 25(OH)D doseže točko obrata in plato. V raziskavi, ki je zajemala 1569 zdravih oseb, je bilo to pri koncentraciji 25(OH)D 76 nmol/L (4), v drugi raziskavi pa nad 50 nmol/L (5). Kalcitriol ali $1,25(OH)_2D$ je edina aktivna oblika vitamina D, ki ima v telesu vlogo hormona in služi kot transkripcijski faktor za gene številnih ciljnih beljakovin, vendar ga ne uporabljamo za ugotavljanje preskrbljenosti z vitaminom D. Pomanjkanje vitamina D je velik javnozdravstveni problem v mnogih državah sveta, tudi pri nas (več v poglavju »Preskrbljenost prebivalcev Slovenije z vitaminom D«). Zaradi pomena preskrbljenosti z vitaminom D za zdravje je določanje le-te pri posamezniku lahko dokaj pomembno, vendar rutinsko (presejalno) določanje v populaciji ni potrebno. Priporočila, smernice in sklepi delovnih skupin glede preskrbljenosti z vitaminom D se spreminjajo vsakih nekaj let, upoštevajoč nova dognanja in izsledke novih raziskav (3).

Indikator stanja preskrbljenosti z vitaminom D

25(OH)D je edini presnovek vitamina D, ki se uspešno uporablja za določanje stanja preskrbljenosti z vitaminom D pri posamezniku. Njegova raven opredeljuje, ali gre bodisi za pomanjkanje, za primerno raven ali celo raven, ki lahko povzroča toksične učinke (6–9). 25(OH)D je glavna oblika vitamina D v serumu, ki ima razpolovno dobo od 14 do 20 dni. Raven 25(OH)D se podaja v različnih merskih enotah. Najbolj pogosti enoti sta nmol/L in ng/mL oz. mcg/L. Mednarodni sistem merskih enot (*fr.* Système International d'Unités - SI) za merjenje 25(OH)D določa enoto nmol/L (10), ki jo priporoča tudi naša strokovna delovna skupina.

Definicije ravni preskrbljenosti z vitaminom D

Vsesplošnega mednarodnega konsenza glede definicije zadostne preskrbljenosti z vitaminom D (še) ni (3). Različne definicije ravni preskrbljenosti z vitaminom D glede na različna strokovna združenja so podane v **Tabeli 8**.

***Tabela 8**: Definicije ravni preskrbljenosti z vitaminom D v različnih strokovnih združenjih.*

Serumska koncentracija 25(OH)D, nmol/L	IOM (12)	ES (13)	EFSA (11)	ECTS (3)	SACN (14)
< 25	/	/	/	/	pomanjkanje
< 30	pomanjkanje	hudo pomanjkanje	pomanjkanje	hudo pomanjkanje	/
30–50	negotova preskrbljenost	pomanjkanje	pomanjkanje	pomanjkanje	/
50–75	zadostna preskrbljenost	nezadostna preskrbljenost	/	zadostna preskrbljenost	/
> 75–150	/	zadostna preskrbljenost	/	/	/

IOM - Institute of Medicine, ES - Endocrine society, EFSA - European Food Safety Authority, ECTS - European Calcified Tissue Society, SACN - Scientific Advisory Committee on Nutrition UK.

Medicinski inštitut v ZDA (*angl.* Institute of Medicine, IOM; sedaj National Academy of Medicine) je določil mejno raven preskrbljenosti s 25(OH)D, pod katero lahko pride do klasične klinične slike pomanjkanja vitamina D (rahitis, osteomalacija), pri 30 nmol/L. Za mejno raven preskrbljenosti je določil koncentracijo 25(OH)D nad 50 nmol/L, kar naj bi zadostovalo za zdravje kosti pri 97,5 % prebivalstva, to definicijo pa je prevzela tudi Evropska agencija za varnost hrane (*angl.* European Food Safety Authority, EFSA). Ravni 25(OH)D med 30 in 50 nmol/L, ki jih IOM opredeljuje kot neustrezno preskrbljenost, predstavljajo negotovo sivo cono, ki so lahko za posameznika zadostne ali nezadostne (3, 11, 12).

Endokrinološko združenje v ZDA (*angl.* Endocrine society, ES) je kot nezadostno preskrbljenost (mejno raven preskrbljenosti) z vitaminom D definiralo serumsko raven 25(OH)D več kot 50 nmol/L in manj kot 75 nmol/L, zadostno pa nad 75 nmol/L (13).

Evropsko združenje za kalcificirana tkiva (*angl.* European Calcified Tissue Society, ECTS) je podobno opredelilo pomanjkanje vitamina D s serumsko koncentracijo 25(OH)D pod 50 nmol/L. Raven 25(OH)D pod 30 nmol/L je opredelilo kot hudo pomanjkanje vitamina D, koncentracijo nad 50 nmol/L pa je označilo za zadostno. Definicije različnih združenj in delovnih skupin se razhajajo (**Tabela 8**). Dodatno težavo definirati meje preskr-

bljenosti predstavlja nihanje v natančnosti merjenja serumskega 25(OH)D, kar je v močni soodvisnosti od natančnosti laboratorijskega določanja. Slednje je odvisno od standardizacije in je še predmet razprav (1, 3).

Smernice Združenega kraljestva (*angl.* Scientific Advisory Committee on Nutrition, SACN) so edine opredelile kot pomanjkanje vitamina D za vse starostne skupine serumske koncentracije 25(OH)D pod 25 nmol/L, v njih pa je tudi zapisano, da ni dovolj dokazov za opredelitev višjih ravni 25(OH)D kot optimalnih za zdravje kosti ali zdravje na splošno (14). Te smernice so pred kratkim britanski in mednarodni strokovnjaki argumentirano kritizirali, češ da ne obstajajo nobeni znanstveni dokazi, ki bi podpirali tako nizek prag zadostne preskrbljenosti z vitaminom D (15).

Katere definicije ravni preskrbljenosti z vitaminom D uporabljamo v Sloveniji?

Upoštevajoč mejne vrednosti ravni preskrbljenosti z vitaminom D tujih nacionalnih in mednarodnih združenj in delovnih skupin IOM, ES, EFSA ter ECTS (**Tabela 8**) smo v Sloveniji na sestanku strokovne delovne skupine za pripravo smernic dne 9. 11. 2020 potrdili mejne ravni preskrbljenosti z vitaminom D (**Tabela 9**). O hudem pomanjkanju govorimo, ko je vrednost 25(OH)D pod 30 nmol/L. Pri vrednostih med 30 in 50 nmol/L govorimo o pomanjkanju vitamina D. Vrednosti med 50 in 75 nmol/L so neoptimalne za doseganje pleiotropnih učinkov, so pa že zadostne za normalen metabolizem kosti. O optimalnih vrednostih govorimo, ko so ravni 25(OH)D nad 75 nmol/L in so še povsem varne do ravni 200 nmol/L (**Tabela 9**).

***Tabela 9**: Mejne vrednosti ravni preskrbljenosti z vitaminom D v Sloveniji.*

Serumska koncentracija 25(OH)D, nmol/L	Raven preskrbljenosti
< 30	hudo pomanjkanje
30–49	pomanjkanje
50–74	zadostna raven
75–200	optimalna raven

Vpliv letnih časov na preskrbljenost z vitaminom D

Za ohranjanje ustrezne preskrbljenosti z vitaminom D je poleg izpostavljenosti UVB žarkom, kar je podrobneje opisano v poglavju »UV sevanje in vitamin D«, in prehranjevalnih navad, pomembna tudi pigmentacija kože, rasa, starost, indeks telesne mase, obleka, uporaba zaščitnih krem za kožo in uporaba senčnikov, delovno okolje, pogostost telesne dejavnosti na prostem itd. (več v poglavjih »Ogrožene skupine za pomanjkanje vitamina D« in »UV sevanje in vitamin D«) (16, 17).

Razlogov za pomanjkanje vitamina D je veliko, ključna pa sta nizka izpostavljenost UVB žarkom in nizek vnos s hrano (16). Vitamin D je lahko v živilih naravno prisoten (poglavje »Prehranski vnos vitamina D«), ali pa se v hrani nahaja zaradi dodajanja vitamina D živilom v procesu proizvodnje.

Med spremembami v intenziteti UVB žarkov skozi letne čase, sezonskimi spremembami stanja preskrbljenosti z vitaminom D in prevalenco pomanjkanja vitamina D v geografskih področjih nad 40 stopinj severne in južne geografske širine, obstaja zelo močna korelacija (16, 18). Ko izpostavljenost UVB žarkom ni možna (od oktobra do aprila), je za zagotavljanje preskrbljenosti prebivalstva z vitaminom D ključen vnos s prehranskimi dopolnili ali zdravili (16, 19).

Zaradi pleiotropnih učinkov vitamina D na zdravje, ki so podrobneje opisani v poglavju »Posledice pomanjkanja vitamina D«, je zaželeno, da je preskrbljenost prebivalstva skozi vse letne čase vsaj zadostna, če že ne optimalna (3, 17).

Pregled priporočil in smernic drugih držav

Priporočen dnevni vnos vitamina D se lahko izrazi v mednarodnih oziroma internacionalnih enotah (*angl.* International units, IU) ali IE/dan ali v mikrogramih na dan (mcg/dan), kjer je 1 mcg = 40 IE.

Uporaba prehranskih dopolnil ali zdravil z vitaminom D v splošni populaciji, v priporočenih dnevnih odmerkih za starost in telesno maso, je racionalna in varna. Jasno so določene zgornje meje priporočenih odmerkov za splošno populacijo, kar ne smemo zamenjevati s terapevtskimi odmerki v sklopu dobro nadzorovanega zdravljenja pomanjkanja ali hudega pomanjkanja vitamina D (14).

Priporočila glede vnosa vitamina D za splošno populacijo se spreminjajo skupaj z rezultati epidemioloških in interventnih raziskav. Razlike v potrebah po vitaminu D so povezane s številnimi dejavniki, navedenimi zgoraj, in tudi s prehranskimi in kulturnimi navadami ljudi, z zdravstvenim sistemom, kar je vse potrebno upoštevati pri oblikovanju enotnih smernic. Zato naj bi bile smernice za splošno populacijo, ki se šteje kot zdrava, specifične za starostno skupino, telesno maso, tip kože (narodnost) in zemljepisno širino.

Tabela 10 vsebuje pregled objavljenih smernic in priporočil različnih medicinskih in drugih strokovnih združenj za vnos vitamina D. Še podrobnejši pregled smernic pa povzema pregledni znanstveni članek Fraile Navarro s sod. (2021), kjer je povzeta vsebina vseh trenutno aktualnih smernic (20).

***Tabela 10**: Pregled objavljenih priporočil in smernic strokovnih združenj za vnos, dodajanje in nadomeščanje vitamina D.*

Organizacija	Država	Izbrana populacija	Starost (leta)	Stanje – namen	Ciljna vrednost 25(OH)D (nmol/L)	Priporočeni dnevni vnos vitamina D (IE/dan)	Referenca in tip
Medicinski inštitut	Združene države Amerike Kanada	splošna populacija	< 1	zdravje kosti	> 50	400	(12) Smernice
			1–70			600	
			> 70			800	
			Noseče in doječe ženske			600	
Združenje endokrinologov	Združene države Amerike	splošna populacija	0–1	zdravje kosti	> 75	400 #1000	(13) Smernice
			1–18			600 #1000	
			18–70			600 #1500–2000	
			> 70			800 #1500–2000	
			Noseče in doječe ženske			600 #1500–2000	
Nemško, avstrijsko, švicarsko	Avstrija, Nemčija, Švica	splošna populacija	< 1	zdravje kosti	> 50	400	(21) Smernice
			≥ 1			800	

Organizacija	Država	Izbrana populacija	Starost (leta)	Stanje – namen	Ciljna vrednost 25(OH)D (nmol/L)	Priporočeni dnevni vnos vitamina D (IE/dan)	Referenca in tip
prehransko društvo			Noseče in doječe ženske			800	
Evropsko združenje za menopavzo in andropavzo		ženske po menopavzi s pomanjkanjem vitamin d in/ali povečanim tveganjem za zlome		zmanjšanje tveganja za zlome	> 50	800–2000	(22) Strokovno stališče
Evropsko združenje za vitamin D	Srednja Evropa	splošna populacija	0–6 mes.	splošno zdravje	> 75	400	(23) Smernice
			6–12 mes.			400–600	
			1–18			600–1000	
			> 18			800–2000	
			Noseče in doječe ženske			1500–2000	
Evropsko združenje za klinične in ekonomske vidike osteoporoze		osebe s povečanim tveganjem za pomanjkanje vitamina D		zdravje kosti	> 50	1000	(24) Strokovno stališče
Evropsko združenje za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano		dojenčki, otroci in mladostniki	< 1	zdravje kosti	> 50	400	(25) Strokovno stališče
Poljsko združenje endokrinologov pediatrov in združenja drugih specialistov Poljske	Poljska	splošna populacija	Nedonošenčki, rojeni pred 32. tednom gestacije	splošno zdravje	> 75	800	(26) Smernice
			Nedonošenčki, rojeni po 32. tednu gestacije			400	
			0–6 mes			400	
			6–12 mes.			400–600	
			1–3			600	
			4–10			600–1000 *	
			11–18			1000–2000*	
			19–65			1000–2000*	
			65–75			1000–2000	
			>75			2000–4000	
			Noseče in doječe ženske			2000	
	Madžarska		< 1,5 leta	splošno zdravje	> 75	400–500	

Organizacija	Država	Izbrana populacija	Starost (leta)	Stanje – namen	Ciljna vrednost 25(OH)D (nmol/L)	Priporočeni dnevni vnos vitamina D (IE/dan)	Referenca in tip
Devet madžarskih medicinskih združenj		splošna populacija	1,5–6			400–500	(27) Strokovno stališče
			7–18			1000	
			Odrasli (> 18 let)			2000	
Ameriško geriatrično združenje	Združene države Amerike	starejši	≥ 65	zmanjšanje tveganja za padce in zlome	> 75	1000 +	(28) Priporočilo
Nordijski svet ministrov	Danska, Finska, Islandija, Norveška, Švedska	splošna populacija	0–2	zdravje kosti	> 50	400	(29) Priporočilo
			2–60			400	
			61–74			400–800	
			≥ 75			800	
			Noseče in doječe ženske			400	
Brazilsko združenje za endokrinologijo in metabolizem	Brazilija	bolniki z osteoporozo in povečanim tveganjem za zlome		preprečevanje upada kostne gostote in padcev	> 75	1000–2000	(30) Priporočilo
Ameriška akademija za razvojno medicino in zobozdravstvo	Združene države Amerike	osebe z nevro-razvojnimi motnjami in intelektualno oviranostjo		splošno zdravje	> 75	800–4000	(31) Strokovno stališče
Avstralsko-novozelandska delovna skupina	Avstralija in Nova Zelandija	splošna populacija	≤ 70	mišično-skeletno zdravje	≥ 50	600, iz prehrane in PD	(32) Strokovno stališče
			> 70			800, iz prehrane in PD	
Združenje 11 znanstvenih organizacij	Globalni pregled	splošna populacija	< 1	preprečevanje rahitisa in osteomalacije	> 50	400	(33) Priporočilo
			≥ 1	preprečevanje rahitisa in osteomalacije		600 +, iz prehrane in PD	
				zdravljenje rahitisa		2000, vsaj 3 mesece	
			Noseče in doječe ženske			600	
/	Združeni arabski emirati in članice Sveta za zalivsko sodelovanje	splošna populacija	0–6 mes.	splošno zdravje	> 75	400	(34) Smernice
			6–12 mes.			400–600	
			1–18			600–1000	
			19–64			800–2000	
			≥ 65			1000–2000	

Organizacija	Država	Izbrana populacija	Starost (leta)	Stanje – namen	Ciljna vrednost 25(OH)D (nmol/L)	Priporočeni dnevni vnos vitamina D (IE/dan)	Referenca in tip
			Noseče in doječe ženske			1500–2000	
Francosko pediatrično društvo	Francija	dojenčki, otroci in mladostniki	0–18		> 50	400–800	(35) Strokovno stališče
Evropska agencija za varnost hrane	Evropska unija	splošna populacija	7–11 mes.		> 50	400**	(11) Referenčne vrednosti
			≥ 1			600**	
			Noseče in doječe ženske			600**	
Znanstveni svetovalni odbor za prehrano	Združeno kraljestvo Velike Britanije in Severne Irske	splošna populacija	< 1	zdravje kosti	≥ 25	340–400	(14) Strokovno stališče
			1–4			400	
			> 4			400	
			Noseče in doječe ženske			400	

IE – mednarodne oziroma internacionalne enote; 1 mcg = 40 IE; * Dodajanje med majem in septembrom ni potrebno, če je oseba soncu izpostavljena (roke in noge) vsaj 15–30 minut med 10. in 15. uro. ** Vnos vitamina D, ki zadostuje povprečnim potrebam v populaciji; PD – prehransko dopolnilo; # odmerek, potreben za dosego konc. 25(OH)D > 75 nmol/L.

Smernice IOM, ES, EFSA in vse ostale so enotne, da je zgornja varna meja za dnevni vnos vitamina D (iz vseh virov) za neonatalno obdobje do 1. leta starosti 1000 IE oziroma 25 mcg na dan, od 1. do 10. leta starosti 2000 IE oziroma 50 mcg na dan, od 11. do 18. leta in odraslo dobo pa 4000 IE oziroma 100 mcg na dan (11).

Zastrupitev z vitaminom D se pojavi zelo redko, če se uporablja v varnih odmerkih oziroma odmerkih, ki jih predvideva proizvajalec (3) in če se relativno visoki odmerki vitamina D ne kombinirajo z velikim vnosom kalcijevih pripravkov. Do strupenih učinkov vitamina D pride, ko serumska raven 25(OH)D preseže 250 nmol/L, glede na nekatere študije pa šele, ko preseže 375 nmol/L (7, 36). Več o toksičnosti vitamina D v poglavju »Intoksikacija z vitaminom D – hipervitaminoza D«.

Obstoječe stanje v Sloveniji

Za potrebe načrtovanja zdrave prehrane je Ministrstvo za zdravje v Sloveniji, kot delu Srednje Evrope, v letu 2004 prvič povzelo referenčne vrednosti za vnos hranil po priporočilih Nemškega prehranskega društva – Avstrijskega prehranskega društva – Švicarskega društva za raziskovanje prehrane – Švicarskega združenja za prehrano, krajše Priporočila D-A-CH. Na NIJZ je bila v letu 2020 v skladu s posodobitvami priporočil D-A-CH pripravljena dopolnjena izdaja Referenčnih vrednosti za energijski vnos in vnos hranil (37), vključno z vitaminom D. Posodobljena priporočila D-A-CH upoštevajo zadnje znanstveno mnenje EFSA glede referenčnih vrednosti za vnos vitamina D (11), pri čemer so strokovnjaki D-A-CH, na podlagi strokovne presoje, zadostni vnos vitamina D, ki znaša 600 IE za vse populacijske skupine nad 1 letom starosti (11), pretvorili v priporočeni dnevni vnos vitamina D, ki pokriva potrebe 97,5 % populacije nad 1 letom starosti in znaša 800 IE/dan. Za priporočila D-A-CH je Ministrstvo za zdravje določilo, da predstavljajo izhodišče za vse populacijske prehranske smernice, v katerih se prebivalstvo usmerja predvsem k uživanju živil, ki so pomembnejši vir vitamina D. Vendar številne raziskave v slovenskem prostoru dokazujejo, da s hrano nobena populacijska skupina ne vnaša dovolj vitamina D, nasprotno, vnosi so izjemno nizki (glej poglavje »Viri vitamina D«, podpoglavje»Prehranski vnos vitamina D«). Trenutne smernice za prehrano dojenčkov (38) so utečene, nadomeščanje z vitaminom D predpiše izbrani zdravnik – pediater.

Priporočen dnevni vnos vitamina D v Sloveniji je doslej znašal 800 IE/dan, za vse populacijske skupine nad 1 letom starosti in vključuje vnos vitamina D z običajno prehrano, z obogatenimi živili, prehranskimi dopolnili ali zdravili. Priporočen dnevni vnos velja pri minimalni ali odsotni endogeni sintezi, kar pomeni, da so priporočeni dnevni vnosi v primeru tvorbe vitamina D v koži lahko nižji. Referenčne vrednosti se ne nanašajo na preskrbo bolnikov in rekonvalescentov, prav tako ne veljajo za osebe z motnjami prebave in presnove ter za osebe, ki so zasvojene (npr. z alkoholom) ali ki redno jemljejo zdravila. Za te osebe se trenutno svetuje individualno prehransko medicinsko svetovanje in spremljanje.

Za stanovalce domov starejših občanov (DSO) in drugih, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih, veljajo priporočila, ki so jih v Združenju endokrinologov Slovenije (ZES) sprejeli januarja 2021 (39). Glede na visoko prevalenco hudega pomankanja vitamina D v tej populaciji priporočajo začeti nadomeščanje s holekalciferolom prvi mesec v višjem odmerku 4000 IE na dan, potem pa dolgoročno skozi vse leto 1000–2000 IE na dan, glede na indeks telesne mase.

Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur.l.RS, št. 19/1998, 47/1998, 26/2000, 67/2001, 33/2002, 37/2003, 117/2004, 31/2005, 83/2007, 22/2009, 17/2015, 47/2018, 57/2018, 57/2018, 57/2021, 162/2021, 39/2023 in 93/2023) v členu 1.2.2. »Preventivni pregledi v nosečnosti« določa preverjanje jemanja folne kisline in vitamina D.

Zaključek

V poglavju smo pregledali definicije stanja preskrbljenosti z vitaminom D ter smernice za vnos, dodajanje in nadomeščanje tega vitamina. Vitamin D je ključen za zdravje kosti, njegovo pomanjkanje je povezano z mnogimi bolezenskimi stanji. Velika večina mednarodnih in nacionalnih strokovnih združenj opredeljuje kot zadostno preskrbljenost z vitaminom D raven 25(OH)D nad 50 nmol/L. Kljub visoki prevalenci pomanjkanja vitamina D, ki prizadene približno 40 % Evropejcev, poenotenih smernic za nadomeščanje še ni. Preskrbljenost z vitaminom D se spreminja glede na letne čase in geografsko širino, kar je treba upoštevati pri oblikovanju smernic. Priporočeni dnevni vnosi se gibljejo od 400 IE za dojenčke do 2000 IE za starejše odrasle, zgornja varna meja za dnevni vnos vitamina D pa je po vseh smernicah 4000 IE. Večina smernic priporoča jemanje pripravkov vitamina D vsak dan in ne na daljša časovna obdobja. V Sloveniji so doslej veljala privzeta priporočila D-A-CH za splošno populacijo, posebni slovenski pravilnik za dojenčke do enega leta starosti in slovenska priporočila ZES za stanovalce DSO in druge, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih.

Za doseganje optimalnega zdravja je pomembno zagotavljanje ustrezne preskrbljenosti populacije z vitaminom D skozi vse leto.

Literatura

1. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016;103(4):1033–44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873 PMID: 26864360.
2. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498–513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y PMID: 31959942.
3. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. Eur J Endocrinol. 2019;180(4):23–54. doi: 10.1530/EJE-18-0736 PMID: 30721133.

4. Chapuy M-C, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int. 1997;7:439–43.

5. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998; 351:805–6.

6. Liu X, Baylin A, Levy PD. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: prevalence, predictors and clinical implications. Br J Nutr. 2018;119(8):928–36. doi: 10.1017/S0007114518000491 PMID: 29644951.

7. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. Nutrients. 2013;5(9):3605–16. doi: 10.3390/nu5093605 PMID: 24067388.

8. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, Schoenmakers I. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? J Steroid Biochem Mol Biol. 2017; 173:105–116. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.007 PMID: 28093353.

9. Fan X, Wang J, Song M, Giovannucci EL, Ma H, Jin G, et al. Vitamin D Status and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Large Cohort: Results From the UK Biobank. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(10):e3606–e3619. doi: 10.1210/clinem/dgaa432 PMID: 32620963.

10. Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2012;243:41–9. doi: 10.3109/00365513.2012.681950 PMID: 22536761.

11. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary Reference Values for Vitamin D. EFSA J. 2016; 14(10):4547, p. 145. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.

12. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828

13. 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;96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385 PMID: 21646368.

14. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Vitamin D and Health; 2016. p. 304. Available from: https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition.

15. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, et al. Preventing vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic: UK definitions of vitamin D sufficiency and recommended supplement dose are set too low. Clin Med (Lond). 2021;21(1):e48–e51. doi: 10.7861/clinmed.2020-0858 PMCID: PMC7850219.

16. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. Nutrients. 2020;12 (6):1838. doi: 10.3390/nu12061838 PMCID: PMC7353282.

17. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2009;89(6):1997S–2008S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27230D PMID: 19403634.

18. Yeum KJ, Song BC, Joo NS. Impact of Geographic Location on Vitamin D Status and Bone Mineral Density. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(2):184. doi: 10.3390/ijerph13020184 PMID: 26848670.

19. Pfeifer M, Siuka D, Pravst I, Ihan A. Priporočila za nadomeščanje holekalciferola (vitamina D3) v obdobjih respiratornih okužb in za nadomeščanje holekalciferola pri posameznikih s COVID-19. 2020. p. 8. Available from: https://www.kclj.si/dokumenti/FINAL_Okt_2020_PRIPOROCILA_VITAMIN_D_in_covid-19_za_infektologe.pdf.

20. Fraile Navarro D, López García-Franco A, Niño de Guzmán E, Rabassa M, Zamanillo Campos R, Pardo-Hernández H, et al. Vitamin D recommendations in clinical guidelines: A systematic review, quality evaluation and analysis of potential predictors. Int J Clin Pract. 2021;75(11):e14805. doi: 10.1111/ijcp.14805 PMID: 34486779.

21. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. Ann Nutr Metab.

2012;60(4):241–6. doi: 10.1159/000337547 PMID: 22677925.

22. Anagnostis P, Livadas S, Goulis DG, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. EMAS position statement: Vitamin D and menopausal health. Maturitas. 2023; 169:2–9. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.12.006 PMID: 36566517.

23. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. Endokrynol Pol. 2013;64(4):319–27. doi: 10.5603/ep.2013.0012 PMID: 2400296.

24. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. Aging Clin Exp Res. 2022;34(11):2603–23. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6 PMID: 36287325.

25. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(6):692–701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05 PMID: 23708639.

26. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. Nutrients. 2023;15(3):695. doi: 10.3390/nu15030695 PMID: 36771403.

27. Takács I, Dank M, Majnik J, Nagy G, Szabó A, Szabó B, et al. Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepérol a betegségek megelozésében és kezelésében [Hungarian consensus recommendation on the role of vitamin D in disease prevention and treatment]. Orv Hetil. 2022;163(15):575–84. doi: 10.1556/650.2022.32463 PMID: 35398814.

28. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc. 2014;62(1):147–52. doi: 10.1111/jgs.12631 PMID: 24350602.

29. Blomhoff R, Andersen R, Arnesen EK, Christensen JJ, Eneroth H, Erkkola M et al. Nordic Nutrition Recommendations 2023: Integrating Environmental Aspects. Nordic Council of Ministers, 2023. p. 374. Available from: https://pub.norden.org/nord2023-003/nord2023-003.pdf.

30. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(5):411–33. doi: 10.1590/0004-2730000003388 PMID: 25166032.

31. Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF, Cannell JJ, Pludowski P, Lappe JM, et al. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. Nutrients. 2015;7(3):1538–64. doi: 10.3390/nu7031538 PMID: 25734565.

32. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. Med J Aust. 2012;196(11):686–7. doi: 10.5694/mja11.10301 PMID: 22708765.

33. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175 PMID: 26745253.

34. Haq A, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Anouti FA. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018; 175:4–11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021 PMID: 27693095.

35. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. Arch Pediatr. 2022;29(4):312–25. doi:

10.1016/j.arcped.2022.02.008 PMID:c 35305879.

36. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiewicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;20;9:550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550. PMID: 30294301; PMCID: PMC6158375.

37. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Referenčne vrednosti za energijski vnos ter vnos hranil: Dopolnjena izdaja; 2020. p. 10. Available from: https://nijz.si/wp-content/uploads/2020/04/referencne_vrednosti_2020_3_2.cleaned.pdf.

38. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Smernice zdravega prehranjevanja za dojenčke; 2010. p. 22–3. Available from: https://www.uzivajmovzdravju.si/wp-content/uploads/2016/02/Smernice_dojencki.pdf.

39. Pfeifer M, Čokolič M, Kocjan T, Združenje endokrinologov Slovenije. Priporočila za nadomeščanje vitamina D pri oskrbovancih DSO in drugih, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih. 2021; p. 1–4. Available from: https://endodiab.si/wp-content/uploads/2021/11/Priporocila-Vit-D-za-oskrbovance-DSO_MPfeifer_MCokolic_TKocjan_FINAL_jan-2021.pdf.

8

PRESKRBLJENOST

prebivalcev Slovenije z vitaminom D

Preskrbljenost prebivalcev Slovenije z vitaminom D

Igor Pravst, Maša Hribar, Evgen Benedik, Urška Blaznik, Andraž Dovnik, Matej Gregorič, Andreja Kukec, Marija Pfeifer, Darja Šmigoc Schweiger, Katja Žmitek

Uvod

V poglavju predstavljamo pregled razpoložljive literature na temo preskrbljenosti z vitaminom D v različnih populacijskih skupinah v Sloveniji, ki je natančneje opisan v preglednem znanstvenem članku (1). V pregled smo vključili raziskave, pri katerih je bila kot kazalnik preskrbljenosti z vitaminom D uporabljena serumska koncentracija 25 hidroksi-vitamina D (25(OH)D). Pregled literature smo izvedli brez omejevanja datuma objave v treh podatkovnih bazah (Web of Science (WoS), Medline in Kooperativni on-line bibliografski sistem COBISS), ter dopolnili s podatki relevantnih raziskav, ki so jih posredovali člani strokovne skupine. Iskanje v podatkovnih zbirkah smo izvedli z upoštevanjem ključnih besed »vitamin D*« oz. »cholecalciferol« (v tujih zbirkah smo za regijsko omejitev zadetkov uporabili še termin »sloven*«). Skupaj smo našli 502 različni publikaciji, izmed katerih smo identificirali 43 relevantnih publikacij, ki so poročale o preskrbljenosti z vitaminom D v Sloveniji; od tega je bilo 20 znanstvenih člankov, 11 konferenčnih prispevkov in 12 zaključnih del.

Skupaj smo identificirali 30 različnih raziskav, od katerih je večina vključevala odraslo populacijo (n = 21); ena starejše odrasle in odrasle, dve izključno starejše odrasle, dve pa nosečnice. Dve tretjini raziskav (n = 21) sta se nanašali na bolnike, trinajst na splošno populacijo in štiri ločeno na zdravo kontrolno skupino in populacijo bolnikov. Zato smo slednje obravnavali ločeno za zdravo populacijo in za populacijo bolnikov. Štiri raziskave so proučevale otroke, ena pa novorojenčke. Za poenostavitev primerjav smo v raziskavah poročane koncentracije 25(OH)D preračunali v mednarodno uveljavljeno enoto nmol/L. Porazdelitev serumskih koncentracij 25(OH)D smo predstavili z uporabo kriterijev za pomanjkanje v izvirnih publikacijah, vendar smo ob upoštevanju dogovorjenih mejnih vrednosti (2, 3) ločeno poročali prevalenco serumskih koncentracij 25(OH)D pod 30 nmol/L (hudo pomanjkanje), pod 50 nmol/L (pomanjkanje) ter nad 50 nmol/L (zadostna preskrbljenost) oz. nad 75 nmol/L (optimalna preskrbljenost).

Koncentracije 25(OH)D v serumu pri zdravih odraslih

Med zdravo odraslo populacijo so tri raziskave vključevale zdrave posameznike (2, 4, 5), ena domnevno zdrave posameznike (6), tri pa so zajemale zdrave posameznike v kontrolnih skupinah (7–10). Nacionalno reprezentativen vzorec odraslih (18–64 let) je bil uporabljen le v raziskavi Nutrihealth (2), ki je bila izvedena v letih 2017–2018 in je zajela vse koledarske letne čase. Povprečna koncentracija 25(OH)D za celotno koledarsko leto je bila 50,7 nmol/L (95 % IZ: 45,4–56,0 nmol/L), medtem ko je bila v obdobju podaljšanega poletja (maj–oktober) 70,4 nmol/L (95 % IZ: 62,2–78,5 nmol/L), v obdobju podaljšane zime (november–april) pa le 36,7 nmol/L (95 % IZ: 32,5–40,9 nmol/L). Naslednja raziskava (5) je vključevala 240 oseb, vključenih v preventivne zdravniške preglede. Vzorci krvi so bili odvzeti v različnih obdobjih leta; ugotovljena so bila značilna sezonska nihanja serumske koncentracije 25(OH)D, najnižja februarja (61,3 nmol/L), najvišja pa junija (92,8 nmol/L). Tretja raziskava (4) je vključevala zdravo populacijo, večinoma iz osrednjeslovenske regije (n = 238; 18–65 let). Vzorci krvi so bili odvzeti v zimskih mesecih (januar–marec); povprečna koncentracija 25(OH)D v serumu je bila 44,0 ± 17,0 nmol/L.

Koncentracije 25(OH)D v serumu pri starejših odraslih

Populacijo zdravih starejših odraslih so zajele tri raziskave. Prva raziskava (11, 12) je vključevala 80 odraslih, starih od 51 do 93 let, ki živijo doma ali so nameščeni v institucionalnih ustanovah; druga raziskava Nutrihealth (2) je vključevala nacionalno reprezentativne podatke o 155 osebah, starih od 65 do 75 let, tretja (13) pa 457 žensk po menopavzi, starih od 55 do 90 let. Povprečne serumske koncentracije 25(OH)D so bile 33,0 ± 27,0 nmol/L, 47,7 nmol/L (95 % IZ: 43,9–51,5 nmol/L) oz. 48,2 ± 27,4 nmol/L. V nacionalno reprezentativni raziskavi Nutrihealth so poročali o znatnih sezonskih nihanjih v serumski koncentraciji 25(OH)D (2). Med obdobjem podaljšanega poletja (maj–oktober) so bile povprečne vrednosti 60,1 nmol/L (95 % IZ: 54,0–66,2 nmol/L), med podaljšano zimo (november–april) pa le 39,0 nmol/L (95 % IZ: 35,0–43,0 nmol/L). O sezonskih nihanjih v serumski koncentraciji 25(OH)D poročajo tudi v tretji raziskavi (13).

Koncentracije 25(OH)D v serumu pri nosečnicah

Dve raziskavi sta zajeli zdrave nosečnice. Ena je vključevala podatke, zbrane v raziskovalnem projektu 'Moje mleko' ('Vloga človeškega mleka pri razvoju črevesne mikrobiote dojenčka') (14–16). V pregled smo vključili publikacijo s celotnim vzorcem (16), saj sta drugi dve (14, 15) zajeli podvzorce. Rezultati druge raziskave so objavljeni v šestih različnih publikacijah (17–22). Rezultati obeh raziskav zajemajo vzorce serumov, zbranih v različnih obdobjih leta; povprečna serumska koncentracija 25(OH)D v prvi skupini je bila 43,4 ± 23,8 nmol/L, v drugi pa 74,7 ± 27,5 nmol/L.

Koncentracije 25(OH)D v serumu pri drugih populacijskih skupinah

Ena raziskava je vključevala novorojenčke (17–22); ena je bila z zdravimi mladimi športniki (16,9 ± 4,4 leta) (23), tri pa so vključevale pediatrične bolnike (3,8–18 let) (24–28); ena od teh je vključevala zdravo kontrolno skupino (24–26). Pri dojenčkih so bile povprečne serumske koncentracije 25(OH)D 55,2 ± 30,9 nmol/L, z opaznimi sezonskimi razlikami. Najnižje so bile marca (36,4 ± 22,6 nmol/L), najvišje pa septembra (72,9 ± 31,7 nmol/L) (17–22). V raziskavi na mladih športnicah (23) so za vzorce, zbrane v mesecu aprilu, poročali povprečno koncentracijo 25(OH)D 67,6 ± 36,2 nmol/L.

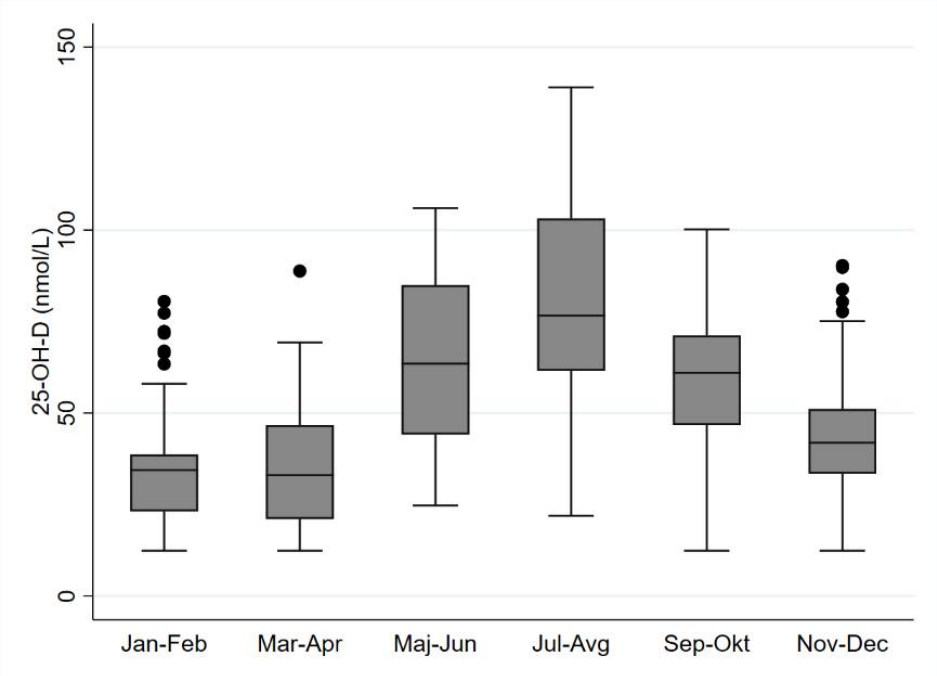
Osemnajst raziskav je vključevalo populacije odraslih bolnikov: pet bolnike s kronično ledvično boleznijo (7, 8, 29–34), tri skupine diabetikov tipa 2 (9, 35, 36), dve sta vključevali bolnike z motnjami kostnega metabolizma ali poškodbo (37, 38), dve sta vključevali mešane podatke iz laboratorijev UKC Ljubljana (39, 40), študije pa so vključevale še bolnike po presaditvi srca (41), bolnike s HIV (42), bolnike s kronično črevesno odpovedjo na dolgotrajni parenteralni prehrani doma (43) in bolnike, ki se zdravijo z antiepileptiki (10).

Pregled in metaanaliza izbranih raziskav

V nadaljevanju smo se osredotočili na raziskave z najmanj 50 zdravimi udeleženci, katerih objavljeni rezultati so omogočali oceno stopnje pomanjkanja vitamina D oz. optimalne preskrbljenosti z vitaminom D.

Raziskave na odraslih in/ali starejših odraslih

Nacionalno reprezentativna raziskava Nutrihealth (2) je naslovila preskrbljenost odraslih in starejših odraslih prebivalcev Slovenije z vitaminom D. V raziskavo je bilo vključenih 125 odraslih (18–64 let) ter 155 starejših odraslih (65–74 let), ki so bili naključno vključevani v vseh letnih časih (vsak udeleženec enkrat). Rezultati so podrobneje predstavljeni na **Sliki 8** in v **Preglednici 1**.



Slika 8: *Sezonska nihanja povprečne serumske koncentracije 25-hidroksi-vitamina D pri odraslih prebivalcih Slovenije v raziskavi Nutrihealth (Slovenija; N = 280; reproducirano iz (2) z dovoljenjem avtorjev).*

Na serumsko koncentracijo 25(OH)D pri odraslih (n = 125; 18–64 let) so pomembno vplivali koledarski letni čas, spol in raven telesne aktivnosti. V obdobju podaljšanega poletja je bila opažena relativno nizka prevalenca hudega pomanjkanja vitamina D (< 30 nmol/L). Pri odraslih je bila stopnja hudega pomanjkanja 2,6-odstotna, brez pomembnejših razlik med moškimi in ženskami. Pomanjkanje vitamina D s serumskimi koncentracijami 25(OH)D pod 50 nmol/L je bilo ugotovljeno pri 25,3 % odraslih; pogosteje med ženskami (34,6 %) kot med moškimi (16,1 %). Pri starejših odraslih je bila v obdobju podaljšanega poletja prevalenca hudega pomanjkanja 7,8-odstotna, pomanjkanje pa so poročali pri 40,2 %. Prevalenca pomanjkanja je bila višja pri ženskah. Hudo pomanjkanje vitamina D je imelo namreč 8,6 % žensk (in 6,9 % moških), pomanjkanje pa 51,4 % žensk (in 27,6 % moških). Optimalna preskrbljenost z vitaminom D (> 75 nmol/L) v obdobju zime je bila v obeh skupinah redka (< 10 %), v obdobju podaljšanega poletja pa jo je doseglo 37,4 % odraslih ter 26,6 % starejših odraslih.

Preglednica 1: *Populacijsko utežena preskrbljenost z vitaminom D pri odraslih (18–64 let) in starejših odraslih (65–74 let) prebivalcih Slovenije v raziskavi Nutrihealth (Slovenija; N = 280; prilagojeno iz (2)).*

Populacijskaskupina	Prevalenca preskrbljenosti z vitaminom D (%)[a]					
	maj–oktober			**november–april**		
	Hudo pomanjkanje (< 30 nmol/L)	Pomanjkanje (< 50 nmol/L)	Ne-optimalna preskrbljenost (< 75 nmol/L)	Hudo pomanjkanje (< 30 nmol/L)	Pomanjkanje (< 50 nmol/L)	Ne-optimalna preskrbljenost (< 75 nmol/L)
Odrasli	2,6 (0,6–10,2)	25,3 (14,8–39,9)	62,6 (47,4–75,6)	40,8 (29,0–53,7)	81,6 (69,4–89,7)	98,0 (92,2–99,5)
- moški	2,8 (0,3–18,3)	16,1 (4,9–41,5)	56,6 (34,1–76,6)	37,1 (20,4–57,6)	74,2 (53,3–87,8)	96,0 (84,9–99,0)
- ženske	2,4 (0,3–15,8)	34,6 (19,5–53,6)	68,5 (48,8–83,3)	44,5 (29,7–60,3)	89,1 (76,9–95,3)	100
Starejši odrasli	7,8 (3,2–17,5)	40,2 (28,8–52,7)	73,4 (61,1–82,9)	34,6 (25,4–45,1)	78,8 (69,0–86,1)	92,2 (84,4–96,3)
- moški	6,9 (1,7–24,1)	27,6 (14,3–46,5)	72,4 (53,5–85,7)	27,7 (16,7–42,2)	83,0 (69,3–91,3)	93,6 (81,8–98,0)
- ženske	8,6 (2,7–23,8)	51,4 (35,1–67,5)	74,3 (57,2–86,2)	40,9 (27,4–56,0)	75,0 (60,1–85,7)	90,9 (78,0–96,6)

[a]*Opomba: prevalenca serumske koncentracije 25-hidroksi-vitamina D pod/nad izbrano mejno vrednostjo.*

V obdobju podaljšane zime je bila prevalenca pomanjkanja vitamina D opazno večja, saj je imelo hudo pomanjkanje kar 40,8 % odraslih in 34,6 % starejših odraslih, pomanjkanje pa 81,6 % odraslih in 78,8 % starejših odraslih. Pri odraslih je bila opazno večja prevalenca hudega pomanjkanja pri ženskah. Hudo pomanjkanje je imelo 44,5 % žensk (in 37,1 % moških), pomanjkanje vitamina D pa 89,1 % žensk in 74,2 % moških.

Rezultati raziskave so torej pokazali velika sezonska nihanja v preskrbljenosti prebivalcev z vitaminom D, kar je razvidno tudi iz povprečnih serumskih koncentracij 25(OH)D, določenih v različnih koledarskih obdobjih (**Slika 8**).

V raziskavi Nutrihealth so raziskali tudi dejavnike, povezane s tveganji za pomanjkanje vitamina D. Poleg sezone je bil pri starejših odraslih pomemben kazalnik tudi indeks telesne mase. Udeleženci z normalnim indeksom telesne mase (BMI < 25) so imeli značilno nižje tveganje za pomanjkanje vitamina D (OR 0,31; 95 % IZ: 0,12–0,78). Po drugi strani sta bila pri odraslih poleg sezone ključna kazalnika večje verjetnosti pomanjkanja vitamina D spol (ženske: OR 3,4; 95 % IZ: 1,1–10,7) in nižja stopnja telesne aktivnosti (OR 5,6; 95 % IZ: 9,22–22,7) (2).

V drugi raziskavi so Žmitek in sod. (4) pozimi (januar) določili serumsko koncentracijo 25(OH)D pri 238 zdravih odraslih (18–64 let), med katerimi je bilo 51 % žensk in 49 % moških. Pri 21 % (18 % moških in 23 % žensk) so ugotovili hudo pomanjkanje vitamina D (< 30 nmol/L). Po drugi strani je imelo 45 % preiskovancev serumsko koncentracijo 25-OH-VitD od 30 do 50 nmol/L, z nekaj manjšimi razlikami med spoloma. Le 34 % udeležencev je bilo zadostno preskrbljenih z vitaminom D (> 50 nmol/L), 3 % pa so dosegli stopnjo optimalne preskrbljenosti. Delež zadostno preskrbljenih z vitaminom D je bil nekoliko višji pri ženskah (37 %), kot pri moških (31 %).

Raziskave pri nosečnicah

Dovnik in sod. (19) so raziskovali preskrbljenost z vitaminom D pri 100 nosečnicah ter njihovih novorojenčkih v Mariborski regiji v septembru in decembru 2013. Raziskava je pokazala značilno razliko v povprečnih serumskih koncentracijah 25(OH)D med septembrsko (54,3 ± 25,2 nmol/L) in decembrsko skupino (33,3 ± 18,6 nmol/L). Avtorji so preučili tudi, kakšen delež preiskovank je dobro preskrbljen z vitaminom D, pri čemer so mejno vrednost serumske koncentracije 25(OH)D postavili pri 80 nmol/L. Ta kriterij je septembra doseglo 12,0 %

nosečnic, decembra pa le 2,0 %. Ob tem je potrebno izpostaviti, da so mnoge preiskovanke med nosečnostjo uživale pripravke z vitaminom D. V obeh obdobjih spremljanja so imele uporabnice pripravkov značilno višje koncentracije serumskega 25(OH)D, in sicer septembra 68,9 ± 27,0 nmol/L (46,5 ± 20,3 nmol/L v skupini, ki vitamina D ni dodajala), decembra pa 38,7 ± 17,9 nmol/L (30,2 ± 18,4 nmol/L v skupini, ki vitamina D ni dodajala). Kljub dodajanju vitamina D (najbrž le v priporočenih nizkih odmerkih 400 IE na dan) so imele nosečnice torej v decembru izrazito pomanjkanje vitamina D. Novorojenčki so imeli v povprečju višje koncentracije serumskega 25(OH)D kot njihove matere, poročali pa so tudi o dobri korelaciji med preskrbljenostjo mater in novorojenčkov. Raziskava je torej pokazala tudi izzive zagotavljanja preskrbljenosti nosečnic, zlasti v obdobju zime in pri ženskah, ki niso dodajale vitamina D.

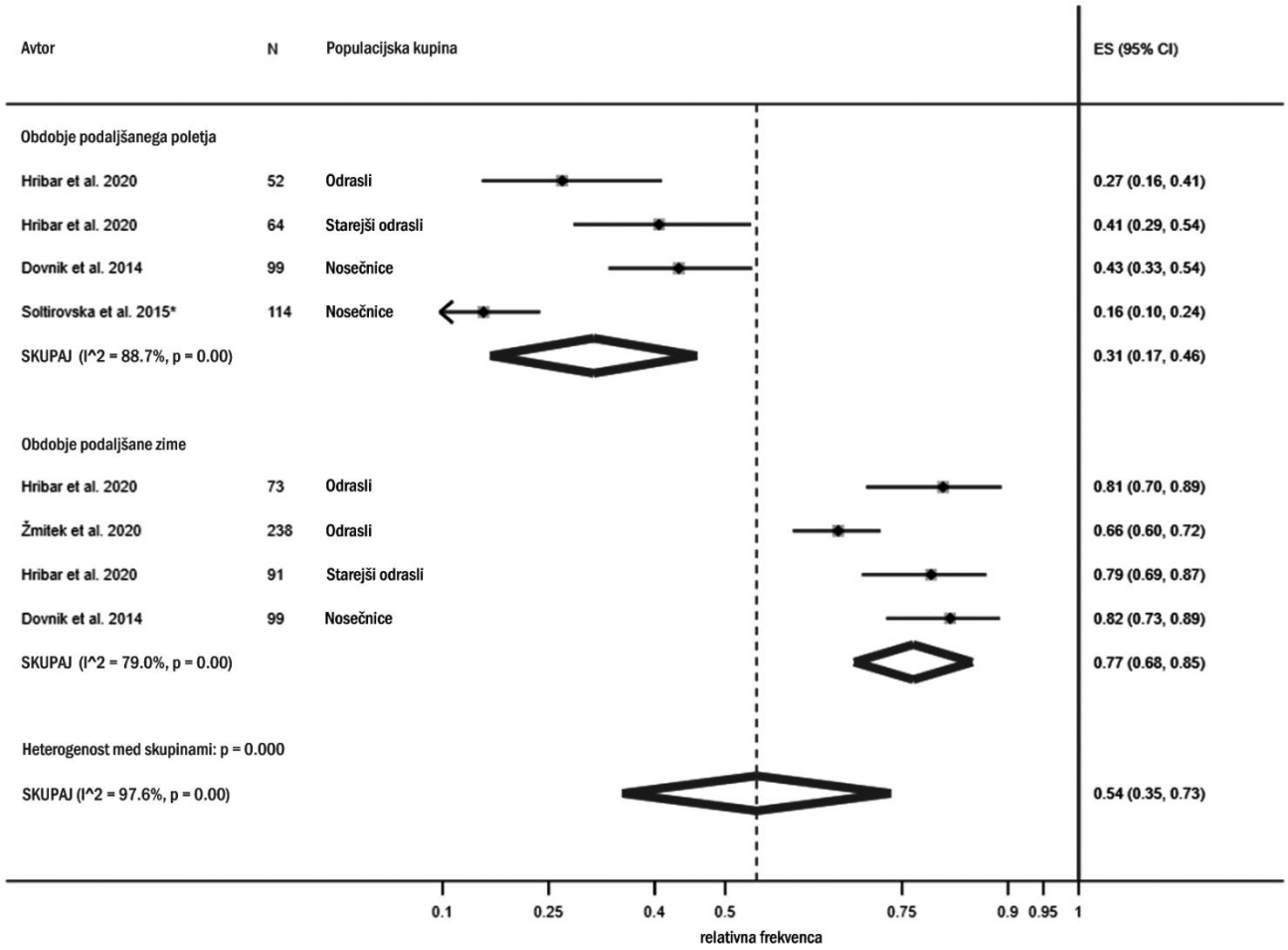
Tudi Soltirovska in sod. (16) so izvedli raziskavo na nosečnicah, pretežno iz osrednjeslovenske regije. V raziskavo so vključili 132 nosečnic, pri katerih so določili serumsko koncentracijo 25(OH)D v zadnjem tromesečju nosečnosti. Pri več kot polovici preiskovank (55 %) so ugotovili pomanjkanje vitamina D, pri 14 % pa hudo pomanjkanje. Značilno večje tveganje za pomanjkanje vitamina D je bilo pri ženskah, ki so bile v raziskavo vključene v času zime, pri starejših od 30 let in pri tistih z manj pogosto telesno dejavnostjo na prostem. V raziskavi so ocenili tudi dnevne prehranske vnose vitamina D, ki so bili nizki (mediana 1,5 mcg; razpon 0,1–13,4 mcg) in niso pomembno vplivali na preskrbljenost s tem vitaminom. Tudi izobrazba, zaposlenost in okolje bivanja niso značilno vplivali na preskrbljenost.

Metaanaliza prevalence pomanjkanja vitamina D pri zdravih odraslih

Šest od vseh pregledanih raziskav je poročalo o prevalenci pomanjkanja vitamina D (< 50 nmol/L) v osmih različnih študijskih skupinah zdravih preiskovancev (vključno z nosečnicami in novorojenčki) (2, 4, 10, 16–23). Kot je bilo že omenjeno, so raziskovalci poročali o zelo različnih prevalencah pomanjkanja, predvsem glede na obdobje leta, v katerem je potekalo vzorčenje. Na osnovi razpoložljivih podatkov in opaženih sezonskih razlik smo se v metaanalizi osredotočili le na raziskave, kjer so raziskovalci ločeno poročali o preskrbljenosti z vitaminom D v času zime in poletja na vzorcu vsaj 50 zdravih odraslih oseb. V metaanalizo (1) so bile tako vključene štiri raziskave na zdravih odraslih, ki so vključevale tudi nosečnice in prosto živeče starejše odrasle (2, 4, 16, 19). Vključena je bila tudi raziskava Soltirovske in sod. (16), v kateri sicer niso ločeno poročali o stopnji pomanjkanja (< 50 nmol/L) v obdobju poletja oz. zime, vendar je bil pretežen del vzorcev seruma zbran v času poletja. Raziskava je bila zato vključena le v združevanje podatkov za obdobje podaljšanega poletja.

Rezultati metaanalize so potrdili značilna sezonska nihanja v prevalenci pomanjkanja vitamin D (**Slika 9**). Združena (t. i. 'pooled') prevalenca pomanjkanja vitamina D v obdobju podaljšanega poletja je 31-odstotna (95 % IZ: 17 %, 46 %), v obdobju podaljšane zime pa 77-odstotna (95 % IZ: 68 %, 85 %). Ob tem je potrebno izpostaviti precejšnjo heterogenost rezultatov, zaradi česar je razmeroma širok tudi interval zaupanja, še posebej v poletnem obdobju. Slednje lahko pojasnimo z dejstvom, da so bile v analizo vključene različne populacijske skupine.

Omeniti je potrebno tudi, da raziskave poročajo tudi o visoki prevalenci hudega pomanjkanja vitamina D v obdobju zime, vendar so v objavah raziskovalci uporabljali različne mejne vrednosti serumske koncentracije 25(OH)D za hudo pomanjkanje vitamina D, kar je onemogočilo združevanje podatkov in izvedbo metaanalize prevalence hudega pomanjkanju vitamina D. Kot je že predhodno omenjeno, je to področje naslovila nacionalno reprezentativna raziskava Nutrihealth (2), kjer je bila v obdobju podaljšanje zime prevalenca hudega pomanjkanja (< 30 nmol/L) pri odraslih 40,8-odstotna, pri starejših odraslih pa 34,6-odstotna. V obdobju podaljšanega poletja je bilo hudo pomanjkanje precej manj pogosto; poročali so ga pri 2,6 % odraslih in 7,8 % starejših odraslih.



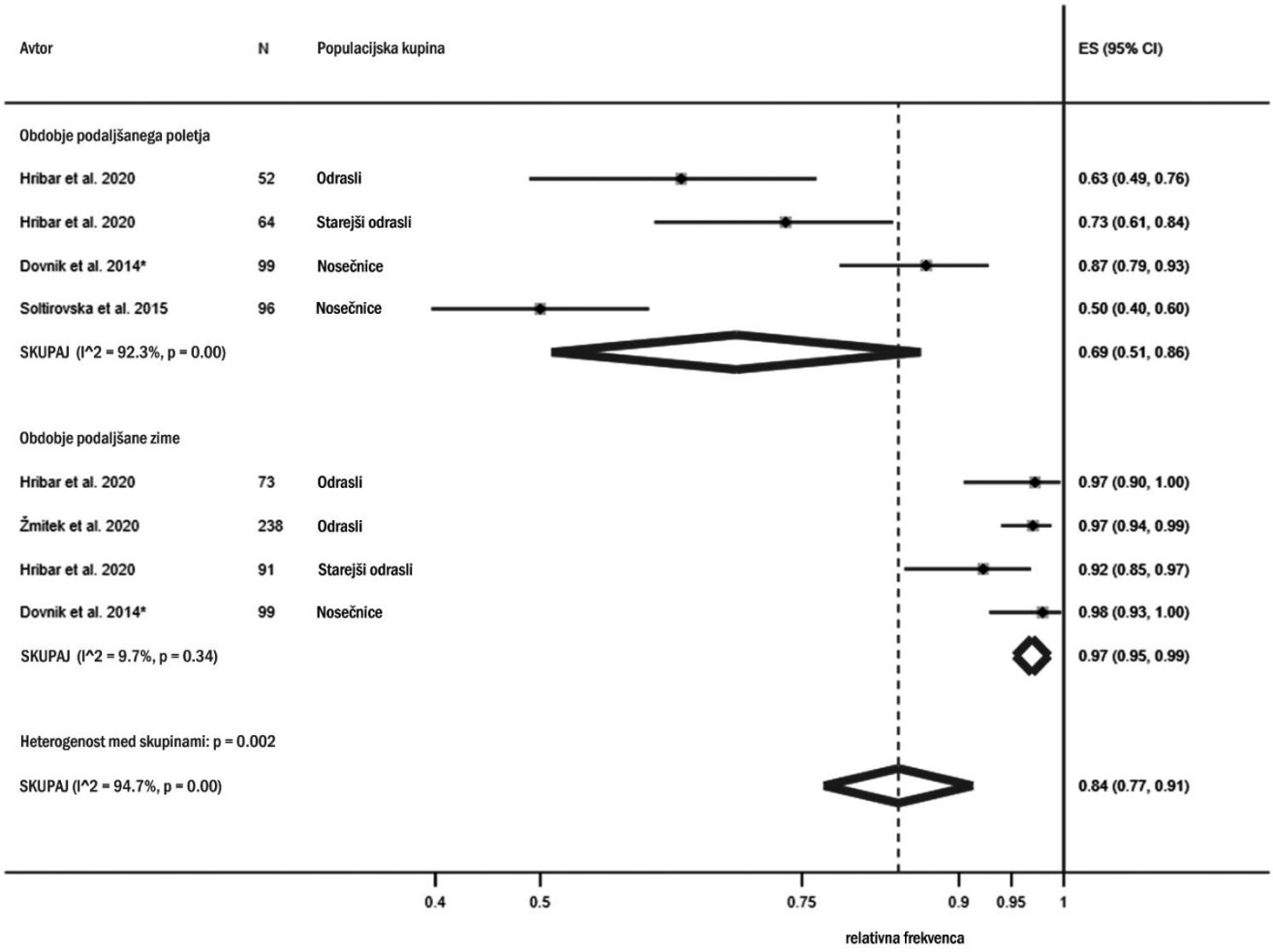
Slika 9: *Grafična predstavitev rezultatov metaanalize z vključenimi študijami, kjer so določali prevalenco pomanjkanja vitamina D (serumska koncentracija 25(OH)D pod 50 nmol/L) v obdobju poletja oz. zime pri vsaj 50 zdravih udeležencih. *Opomba: Vključena je tudi raziskava Soltirovske in sod. (16), v kateri je bil pretežen del vzorcev seruma zbran v času poletja in je zato vključena le v združevanje podatkov za eno sezonsko obdobje. Legenda: N: število udeležencev; p: p-vrednost.*

Metaanaliza prevalence neoptimalne preskrbljenosti z vitaminom D pri zdravih odraslih

Sedem od pregledanih raziskav je poročalo o prevalenci neoptimalne preskrbljenosti z vitaminom D, večinoma z uporabo mejne vrednosti serumske koncentracije 25(OH)D pri 75 nmol/L. Na osnovi zgoraj opisanih kriterijev smo v metaanalizo (1) vključili štiri raziskave na zdravih odraslih (2, 4, 16, 19), v katerih so ločeno za poletje in zimo poročali prevalence neoptimalne preskrbljenosti pri vsaj 50 udeležencih. Vključena je bila tudi raziskava Žmitkove in sod. (4), ki so vzorčenje izvedli v obdobju zime, zaradi česar smo rezultate vključili le v združevanje podatkov za eno koledarsko obdobje. Tudi raziskava Soltirovske in sod. (16) je poročala o stopnji optimalne preskrbljenosti za eno obdobje, in smo jo vključili le v združevanje podatkov za obdobje podaljšanega poletja. Omeniti moramo še, da je bila pri združevanju podatkov za raziskavo Dovnika in sod. (19) kot mejna vrednost optimalne preskrbljenosti upoštevana serumska koncentracija 25(OH)D 80 nmol/L, za ostale tri raziskave pa 75 nmol/L.

Tudi rezultati te metaanalize so potrdili značilna sezonska nihanja v prevalenci neoptimalne preskrbljenosti z vitaminom D (**Slika 10**). Združena prevalenca neoptimalne preskrbljenosti v obdobju podaljšanega poletja je

69-odstotna (95 % IZ: 51 %, 86 %), v obdobju podaljšane zime pa kar 97-odstotna (95 % IZ: 95 %, 99 %). Za obdobje zime so rezultati vključenih raziskav razmeroma homogeni, ne pa tudi za obdobje poletja, ko so bile poročane stopnje neoptimalne preskrbljenosti precej različne, kar se odraža tudi na precej širokem intervalu zaupanja združene stopnje prevalence.



Slika 10: *Grafična predstavitev rezultatov metaanalize z vključenimi študijami, kjer so določali prevalenco neoptimalne preskrbljenosti z vitaminom D v obdobju poletja oz. zime pri vsaj 50 zdravih udeležencih. *Opomba: Mejna vrednosti za neoptimalno raven 25(OH)D je bila postavljena pri 75 nmol/L, razen v raziskavi Dovnika in sod. (19), kjer je bila mejna vrednost pri 80 nmol/L.*

Legenda: N: število udeležencev; p: p-vrednost.

Rezultati najnovejših raziskav, ki niso bile vključene v meta-analizo

Leta 2025 so bili objavljeni tudi nacionalno reprezentativni podatki o preskrbljenosti prebivalcev domov za starejše (DSO) z vitaminom D, zbrani v okviru raziskovalnega projekta NutriCare (44), ki ga je izvajal Inštitut za nutricionistiko. Vzorčenje je potekalo med junijem 2022 in februarjem 2023, serumska koncentracija 25(OH)D pa je bila določena za 383 udeležencev raziskave iz dvajsetih različnih DSO, razporejenih po vseh zdravstvenih regijah v državi. Med udeleženci, ki niso dodajali vitamina D, je bila prevalenca pomanjkanja vitamina D (25(OH)D < 50 nmol/L) kar 84 % (na celotnem vzorcu 49 %), 58 % teh udeležencev (pozimi 65 %, poleti 50 %)

pa je imelo celo hudo pomanjkanje vitamina D s serumsko koncentracijo 25(OH)D pod 30 nmol/L. Le 26 % udeležencev raziskave je bilo optimalno preskrbljenih z vitaminom D (25(OH)D > 75 nmol/L) (44).

Zaključek

Sistematičen pregled literature z metaanalizo je pokazal, da so različne skupine prebivalcev Slovenije izpostavljene visokemu tveganju za pomanjkanje vitamina D (< 50 nmol/L); v obdobju podaljšanega poletja je prevalenca pomanjkanja 31-odstotna (95 % IZ: 17 %, 46 %), v obdobju podaljšane zime pa 77-odstotna (95 % IZ: 68 %, 85 %). Posamezne raziskave poročajo tudi o visoki prevalenci hudega pomanjkanja vitamina D v obdobju zime, vendar razpoložljivi podatki tudi zaradi uporabe različnih mejnih vrednosti za hudo pomanjkanje vitamina D niso omogočali izvedbe združevanja teh podatkov v metaanalizo. Je pa to področje naslovila nacionalno reprezentativna raziskava Nutrihealth, kjer je bila v obdobju podaljšane zime prevalenca hudega pomanjkanja (< 30 nmol/L) pri odraslih 40,8-odstotna, pri starejših odraslih pa 34,6-odstotna. V obdobju podaljšanega poletja je bila pri večini raziskanih populacijskih skupinah prevalenca hudega pomanjkanja nizka. Izjema so prebivalci domov za starejše občane, kjer ima tudi poleti hudo pomanjkanje vitamina D kar 50% oseb, ki ne dodajajo vitamina D. Izpostaviti je še potrebno, da tekom celotnega koledarskega leta velika večina prebivalcev Slovenije ni optimalno preskrbljena z vitaminom D. Metaanaliza je pokazala, da optimalne preskrbljenosti s serumsko koncentracijo 25(OH)D 75 nmol/L pozimi ne dosega kar 97 % (95 % IZ: 95 %, 99 %), poleti pa 69 % (95 % IZ: 51 %, 86 %) odraslih prebivalcev. Poročane velike sezonske razlike v preskrbljenosti z vitaminom D potrjujejo, da je na geografskem območju Slovenije v obdobju podaljšane zime z UVB svetlobo inducirana endogena sinteza vitamina D praktično zanemarljiva in ne omogoča preskrbljenosti prebivalcev s tem vitaminom. Ugotovitev je skladna s poročili raziskav iz drugih Evropskih držav (45, 46).

Zahvala

Za podporo pri izvedbi sistematičnega pregleda se zahvaljujemo dr. Maši Hribar in dr. Hristu Hristovu (Inštitut za nutricionistiko, Ljubljana). Raziskavo sta s pomočjo raziskovalnega programa P3-0395 »Prehrana in javno zdravje« in raziskovalnega projekta L7-1849 »Izzivi doseganja ustrezne preskrbljenosti z vitaminom D pri odraslih prebivalcih« podprla Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost RS (ARIS) in Ministrstvo za zdravje RS.

Literatura

1. Hribar M, Benedik E, Gregorič M, Blaznik U; Hristov H, Žmitek K, et al. A systematic review of vitamin D status and dietary intake in various Slovenian populations. Zdr Varst. 2022;61(1):55–72. doi: 10.2478/sjph-2022-0009.
2. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, Blaznik U, Zaletel K, Oblak A, et al. Nutrihealth study: Seasonal variation in vitamin D status among the Slovenian adult and elderly population. Nutrients. 2020;12(6):1–17. doi: 10.3390/nu12061838.
3. 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;96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
4. Žmitek K, Hribar M, Hristov H, Pravst I. Efficiency of vitamin D supplementation in healthy adults is associated with body mass index and baseline serum 25-hydroxy vitamin d level. Nutrients. 2020;12(5). doi: 10.3390/nu12051268.
5. Osredkar J, Marc J. Vitamin D in presnovki : fiziologija, patofiziologija in referenčne vrednosti = Vitamin D and metabolites: physiology, pathophysiology and reference values. Medicinski razgledi. 1996;35(4):543–65.

6. Avberšek-Lužnik I. Vpliv starosti, spola in letnega časa na koncentracije vitamina D pri naključnih preiskovancih gorenjske regije = The influence of age, gender and season on vitamin D status in randomly selected individuals of Gorenjska region. Medpoklicno in medsektorsko povezovanje za razvoj kakovostne in odzivne zdravstvene obravnave: 9. mednarodna znanstvena konferenca; 9. junij 2016; Bled. 2016:317–23.

7. Pajek M, Čuk I, Mlinšek G, Osredkar J, Pajek J. Physical function and 25-hydroxyvitamin D in dialysis patients - lessons learned from the Slovenian DIAGIB study. Clinical Nephrology. 2017;88(1):S48–S52.

8. Šturm A. Povezanost serumskih koncentracij 25-hidroksiholekalciferola z gibalno zmožnostjo dializnih bolnikov = Association between werum 25-hydroxycholecalciferol levels and physical performance in dialysis patients. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2017.

9. Trdan B. Povezanost koncentracij vitamina D in glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo = Connection of concentration of vitamin D and glucose in patients with diabetes. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2016.

10. Troskot M, Duhovnik T. Preskrbljenost bolnikov, zdravljenih s protiepileptičnimi zdravili (karbamazepin, okskarbazepin), z vitaminom D in učinki nadomeščanja vitamina D na kostne kazalce [Vitamin D serum concentrations of patients treated with antiepileptic drugs (carbamazepine, oxcarbazepine) and the effects of vitamin D replacement on bone turnover markers]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2013.

11. Gradišnik L. Dejavniki tveganja v povezavi s pomanjkanjem vitamina D pri starejših [Risk factors associated with vitamin D deficiency in the elderly]. Maribor: Univerza v Mariboru; 2017.

12. Velnar T, Gradišnik L, Železnik D, Krajnc B, Maver U. Dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina D pri starejših = Risk factors for vitamin D deficiency in the elderly. Farmacevtski Vestnik. 2018;69(3):188–94.

13. Pajk J. Sprememba serumske koncentracije 25-hidroksi vitamina D v pomenopavznem obdobju = Change in serum 25-hydroxyvitamin D concentration in postmenopausal period. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2011.

14. Duh K, Budič P. Vpliv antropometričnih mer, vitamina D in adiponektina pri materah na rast, mineralno kostno gostoto ter pojavnost alergijskih bolezni pri otrocih [Influence of anthropometric measures, vitamin D in adiponectin in mothers on growth, bone mineral density and the incidence of allergic diseases in children]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2017.

15. Velkavrh M, Paro Panjan D, Benedik E, Fidler Mis N, Godnov U, Soltirovska Šalamon A. The influence of maternal levels of vitamin D and adiponectin on anthropometrical measures and bone health in offspring. Prilozi / Makedonska akademija na naukite i umetnostite, Oddelenie za medicinski nauki. 2019;40(3): 91-8.

16. Soltirovska Šalamon A, Benedik E, Bratanič B, Velkavrh M, Rogelj I, Fidler Mis N, et al. Vitamin D status and its determinants in healthy Slovenian pregnant women. Annals of Nutrition and Metabolism. 2015;67(2):96–103. doi: 10.1159/000439093.

17. Dovnik A. Sezonska nihanja vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji [Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Maribor region]. Maribor: Univerza v Mariboru; 2016.

18. Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Pečovnik-Balon B, Arko D, Takač I. Vpliv maternalnega vitamina D na pojav zlomov kosti in displazije kolkov pri novorojenčku = The influence of maternal vitamin D on neonatal bone fractures and developmental hip dysplasia. VI. Osteološki dnevi; 13. in 14. oktober 2017; Maribor. 2017:201–8.

19. Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Pečovnik-Balon B, Gorenjak M, Maver U, et al. Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2014;181:6–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.019.

20. Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Pečovnik-Balon B, Gorenjak M, Maver U, et al. Determinants of maternal vitamin D concentrations in Slovenia: A prospective observational study. Wiener Klinische

Wochenschrift. 2017;129(1–2):21–8. doi: 10.1007/s00508-016-1142-2.

21. Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Pečovnik-Balon B, Takač I. Sezonska nihanja koncentracije vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji [Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Maribor region]. Novakovi dnevi; Nova Gorica. 2015;98-105.

22. Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Pečovnik-Balon B, Takač I. Vpliv maternalnega vitamina D na zdravje novorojenčka = The influence of maternal vitamin D on neonatal outcomes. In: Čokolič M, Pečovnik-Balon B, Komadina R, Zavratnik A, editors. V. Osteološki dnevi; Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2015;175–82.

23. Jakše B, Sekulič D, Jakše B, Čuk I, Šajber D. Bone health among indoor female athletes and associated factors; a cross-sectional study. Research in Sports Medicine. 2020;28(3):314–23. doi: 10.1080/15438627.2019.1696344.

24. Ferant Ž, Kozar N, Dolinšek J, Šikić Pogačar M, Mičetić-Turk D. Bone mineral density and body composition in pediatric patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. Health Med. 2014;8(3):319–28.

25. Ferant Ž, Kozar N. Mineralna kostna gostota pri otrocih in mladostnikih s celiakijo in kronično vnetno črevesno boleznijo [Bone mineral density in children and adolescents with celiac disease and chronic inflammatory bowel disease]. Maribor: Univerza v Mariboru; 2012.

26. Šikić Pogačar M, Dolinšek J, Ferant Ž, Kozar N, Mičetić-Turk D. Raven vitamina D pri otrocih in mladostnikih s celiakijo in kroničnimi vnetnimi črevesnimi boleznimi v severovzhodni Sloveniji [Vitamin D levels in children and adolescents with celiac disease and chronic inflammatory bowel disease in northeastern Slovenia]. Kongres klinične prehrane in presnovne podpore; Portorož: Slovensko združenje za klinično prehrano; 2013:189–91.

27. Blazina Š, Bratanič N, Širca-Čampa A, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. Bone. 2010;47(3):598–603.

28. Tesovnik T, Kovač J, Hovnik T, Kotnik P, Battelino T, Trebušak Podkrajšek K. Association of average telomere length with body-mass index and vitamin D status in juvenile population with type 1 diabetes = Povezava povprečnih dolžin telomerov z indeksom telesne teže in vitaminom D pri mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Zdravstveno varstvo. 2015;54(2):74–8. doi: 10.1515/sjph-2015-0011.

29. Ekart R, Vodošek Hojs N, Bevc S, Dvoršak B, Jakopin E, Hren M, et al. 25-hydroxyvitamin D and 24-hour ambulatory pulse pressure in patients with chronic kidney disease. 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection; June 14-17; Milan. 2013.

30. Jakopin E. Pomanjkanje vitamina D pri bolnikih zdravljenih s kronično hemodializo in njegovo nadomeščanje z visokimi odmerki holekalciferola = High-dose cholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients. Maribor: Univerza v Mariboru; 2013.

31. Jakopin E, Pečovnik-Balon B, Ekart R, Gorenjak M. High-dose cholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients. Journal of International Medical Research. 2011;39(3):1099-106. doi: 10.1177/147323001103900345.

32. Pečovnik-Balon B, Jakopin E, Bevc S, Knehtl M, Gorenjak M. Vitamin D as a novel nontraditional risk factor for mortality in hemodialysis patients. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2009;13(4):268–72.

33. Humar T. Antiproteinurično delovanje holekalciferola pri IgA nefropatiji = Antiproteinuric action of cholecalciferol in IgA nephropathy. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2015.

34. Osredkar J, Humar T, Kovač D. Uporaba vitamina D pri zdravljenju pacientov z IgA nefropatijo = Use of vitamin D in the treatment of IgA nephropathy. In: Skitek M, Černe D, Marc J, Štiglic AF, Kuželički NaK, editors. Jesenovčevi dnevi; Ljubljana; 2015;110–28.

35. Krajnc M, Čokolič M, Pečovnik-Balon B. Coronary artery calcification, femoral neck BMD and serum 25-hydroxy vitamin D in type 2 diabetics. European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO13-IOF); 17-20 April; Rome, Italy: International Osteoporosis

Foundation and National Osteoporosis Foundation; 2013;S200–S1.

36. Kšela U, Zavratnik A. Pomanjkanje vitamina D pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 - naše izkušnje = Vitamin D deficiency in patients with diabetes mellitus type 2 - our experience. IV. Osteološki dnevi; Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2013;203–7.

37. Vindišar F, Goličnik B, Komadina R, Marc J. Znižana hitrost glomerulne filtracije kot dejavnik tveganja za osteoporozo? = Decreased glomerular filtration rate - the risk factor for osteoporosis? II. Osteološki dnevi; Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2009;154–62.

38. Krajnc M, Čokolič M, Homšak E. Seasonal vitamin D variation in the area of Maribor. Slovenski endokrinološki kongres z mednarodno udeležbo; Bled. Ljubljana: Združenje endokrinologov Slovenije pri Slovenskem zdravniškem društvu: Slovensko osteološko društvo; 2018;200–1.

39. Gros K. Določitev orientacijskih referenčnih vrednosti vitamina D (25-OH) v serumu = Determination of reference values of vitamin D in human blood serum. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2008.

40. Salkić M. Klinični pomen porušenega razmerja kalcija in fosforja v serumu, ter korigiranega kalcija v serumu v odvisnosti od vitamina D = The clinical meaning of unbalanced calcium and phosphorus ratio in serum and corrected calcium in dependency of vitamin D in serum. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2016.

41. Rakuša M, Vrtovec B, Poglajen G, Janež A, Jensterle Sever M. Endocrine disorders after heart transplantation: national cohort study. BMC Endocrine Disorders. 2020;20(54):10.

42. Tomažič J, Ul K, Volčanšek G, Gorenšek S, Pfeifer M, Karner P, et al. Prevalence and risk factors for osteopenia/osteoporosis in an HIV-infected male population. Wiener Klinische Wochenschrift. 2007;119(21-22):639–46. doi: 10.1007/s00508-007-0844-x.

43. Rondaij T, Kozjek NR, Popovic P, Jordan T. Vitamin D deficiency in patients with chronic intestinal failure on home parenteral nutrition. Clinical Nutrition ESPEN. 2021;42:258–61. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.01.026.

44. Lavriša Ž., Hristov H., Hren N., Krušič S., Gregorič N., Pravst I. Micronutrient status in nursing home residents: associations with dietary supplementation and health characteristics in the cross-sectional multicentre Nutricare study. Age and Ageing. 2025. doi: 10.1093/ageing/afaf290

45. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016;103(4):1033–44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.

46. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou C-P, Tsoutsoulopoulou K, Binou P, Karachaliou A, et al. A systematic review of vitamin D status in southern European countries. European Journal of Nutrition. 2018;57(6):2001–36. doi: 10.1007/s00394-017-1564-2.

9

STROŠKOVNO OVREDNOTENJE NEKATERIH PRIPOROČIL

v slovenskih Smernicah za zadostno preskrbljenost z vitaminom D

Stroškovno ovrednotenje nekaterih priporočil v slovenskih Smernicah za zadostno preskrbljenost z vitaminom D

Marija Pfeifer, Živa Lavriša, Igor Pravst, Mircha Poldrugovac, Karmen Janša

Uvod

V novih slovenskih smernicah **priporočamo** dodajanje vitamina D v obliki zdravil ali prehranskih dopolnil izbranim ogroženim skupinam, ostalim zdravim prebivalcem Slovenije pa **svetujemo** jemanje vitamina D v razširjenem zimskem času. Predvidevamo, da bo stroške predpisovanja vitamina D vsaj otrokom, nosečnicam, doječim materam, osebam s prediabetesom in prebivalcem domov starejših občanov (DSO) krila zavarovalnica (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije – ZZZS). Posamezna priporočila so ponovno navedena tukaj, podrobnejše utemeljitve pa na straneh 15–28 te publikacije.

1. Priporočamo, da novorojenčki in dojenčki do 1. leta starosti vse leto prejemajo 400 IE vitamina D (holekalciferola) za preprečevanje rahitisa.

2. Priporočamo, da otroci in mladostniki od 1. do 18. leta starosti jemljejo vitamin D v razširjenem zimskem času (od oktobra do aprila) za preprečevanje rahitisa, pridobivanje optimalne kostne mase in zmanjšanje tveganja za akutne okužbe dihal. Priporočen dnevni odmerek za normalno prehranjene otroke od 1. do 13. leta starosti je 600–800 IE, za stare od 13 do 18 let pa 800–1000 IE na dan. Pri otrocih s čezmerno prehranjenostjo in debelostjo se priporočajo večji odmerki (Tabela 1, str. 25).

3. **Svetujemo**, da odrasli prebivalci Slovenije, stari od 18 do 65 let, jemljejo vitamin D v razširjenem zimskem času (od oktobra do aprila) v odmerku 800–1000 IE na dan za preprečevanje hudega pomanjkanja in pomanjkanja vitamina D ter posledičnega zmanjšanja tveganja za razvoj osteoporoze, akutnih okužb dihal in drugih bolezni, ki se pogosteje pojavljajo ob pomanjkanju vitamina D. Priporočen dnevni odmerek za čezmerno prehranjene in tiste z debelostjo je večji (Tabela 1).

4. **Svetujemo**, da osebe, starejše od 65 let, jemljejo vitamin D v razširjenem zimskem času (od oktobra do aprila) v odmerku 1000–2000 IE, ali vse leto, če se med 10. in 16. uro pretežno zadržujejo v zaprtih prostorih. Priporočen dnevni odmerek za čezmerno prehranjene in tiste z debelostjo je večji (Tabela 1).

5. Priporočamo, da ženske, ki načrtujejo nosečnost, in nosečnice jemljejo vitamin D v odmerku 800–1000 IE na dan za zmanjšanje tveganj za preeklampsijo, odmrtje ploda, prezgodnji porod, rojstvo novorojenčkov, premajhnih za gestacijsko starost, in za umrljivost novorojenčkov. Čezmerno prehranjene ženske in ženske z debelostjo (ocenjuje se stanje pred nosečnostjo) potrebujejo dvojne odmerke, vendar ne več kot 4000 IE na dan.

6. Priporočamo, da doječe matere jemljejo vitamin D v odmerku 800–1000 IE na dan, tiste s čezmerno prehranjenostjo in debelostjo pa dvojne odmerke, dokler dojijo. Normalna raven vitamina D omogoča optimalno absorpcijo kalcija iz hrane in zmanjšuje tveganje za izgubo kostne mase med dojenjem.
7. Priporočamo, da stanovalci domov starejših občanov (DSO) in druge osebe, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih, jemljejo vitamin D v odmerku 1000–2000 IE na dan za preprečevanje hudega pomanjkanja in pomanjkanja vitamina D in posledične osteomalacije, mišične oslabelosti (osteomalatične miopatije) in telesne krhkosti, za zmanjšanje tveganja za akutne okužbe dihal, umrljivosti za rakom in splošne umrljivosti. Osebe z debelostjo ali čezmerno prehranjenostjo potrebujejo dvojne odmerke (Tabela 1) (7).
8. Odsvetujemo izpostavljanje sončnim žarkom z namenom endogene sinteze vitamina D v koži. Ultravijolični (UV) žarki imajo dokazano rakotvoren učinek. Priporočamo dosledno zaščito kože pred UV žarki, ko je UV indeks enak ali večji od 3.
9. Pri zdravi populaciji **odsvetujemo rutinsko določanje ravni 25(OH)D v serumu** za ugotavljanje preskrbljenosti z vitaminom D.
10. Priporočamo, da se pripravki vitamina D za namen dodajanja vitamina D jemljejo vsak dan v priporočenih odmerkih in ne na daljša časovna razdobja v večjih odmerkih. Največji še dovoljeni dnevni odmerek vitamina D za odrasle, tudi za nosečnice, je po vseh obstoječih smernicah 4000 IE.
11. Priporočamo, da so zdravila, ki vsebujejo neaktivno obliko vitamina D (holekalciferol), na voljo v lekarnah brez recepta.
12. Priporočamo, da se v izogib napakam pri interpretaciji, izvid laboratorijskih meritev 25(OH)D, ki je pokazatelj preskrbljenosti z vitaminom D, v vseh laboratorijih v Sloveniji izraža v SI enotah (nmol/L).

Doslej veljajo za predpisovanje vitamina D na recept in kritje s strani ZZZS naslednje indikacije (Centralna baza zdravil, ZZZS):

1. Preprečevanje in zdravljenje osteopenije in rahitisa pri otrocih v prvem letu starosti, do 18. leta starosti pa le tistim z dejavniki tveganja, kot npr. otroci s kroničnimi boleznimi, ki so redno obravnavani pri subspecialistih, otroci, ki so predebeli (+2 SD odklona od idealne teže za starost in spol) in otroci s temno poltjo. Pediater na primarni ravni presodi in predpiše recept za vitamin D3 do 18. leta starosti.
2. Nadomeščanje vitamina D pri osteopeniji in osteoporozi.
3. Zdravljenje kronične ledvične bolezni, ledvične osteodistrofije, hipoparatiroidizma in hipofosfatemičnega rahitisa.
4. Malabsorbcijo in druge motnje, ki povzročajo pomanjkanje vitamina D.
5. Dolgotrajno zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi.
6. Nadomeščanje vitamina D pri zdravljenju kostnih zasevkov.
7. Nadomeščanje vitamina D osebam, ki zaradi zdravstvenih razlogov pretežno bivajo v zaprtih prostorih in so visoko ogrožene za hudo pomanjkanje vitamina D.

V tem poglavju prikazujemo rezultate izračunov stroškov nekaterih bolezni, katerih pojavnost v določeni ogroženi skupini z dodajanjem vitamina D lahko zmanjšamo in razbremenimo zdravstveno blagajno, upoštevajoč tudi stroške dodajanja vitamina D za to populacijo.

Preprečevanje zloma kolka pri stanovalcih domov starejših občanov (DSO) z dodajanjem vitamina D

Stanovalci DSO imajo visoko prevalenco hudega pomanjkanja vitamina D (25(OH)D < 30 nmol/L) (1), kar povečuje tveganja za zlom kolka, mišično slabost, pogostost padcev in splošno krhkost.

Z dodajanjem vitamina D se pri starejših ljudeh s hudim pomanjkanjem vitamina D zmanjša pojavnost zlomov kolka in drugih nevretenčnih zlomov (2, 3) izboljša mišična moč v proksimalnih mišičnih skupinah in gibalna sposobnost.

Izhodišča in izračuni za opredelitev ekonomskega pomena dodajanja vitamina D za preprečevanje zloma kolka

Epidemiološko stanje preskrbljenosti z vitaminom D pri prebivalcih DSO v Sloveniji

1. Raziskava **Nutricare** (1, 4) je presečna raziskava, ki so jo izvedli v okviru slovenskega nacionalnega raziskovalnega projekta, ki je med drugim ugotavljal **preskrbljenost z vitaminom D pri stanovalcih domov za starejše** (DSO) v Sloveniji. Podatki so bili zbrani junija 2022, septembra 2022 (10 DSO), decembra 2022, januarja 2023 in februarja 2023 (10 DSO), da bi vključili poletno in zimsko sezono. Raziskavo so izvedli v vseh 9 zdravstvenih regijah, ki jih je opredelil Nacionalni inštitut za javno zdravje Slovenije. Podatke o stanovanjski demografski strukturi vseh DSO v Sloveniji so pridobili pri Skupnosti Socialnih Zavodov Slovenije in uporabili pri izbiri DSO za to raziskavo. Vključeni so bili javni in zasebni DSO (z javno koncesijo), skupaj 20 DSO, vsaj eden iz vsake regije. Reprezentativni vzorec je štel 387 prebivalcev, starih med 65 in 101 letom (srednja starost za moške 79,7 leta in za ženske 83 let). V letu 2022 je v slovenskih DSO bivalo skupaj **17.939 prebivalcev**, starih več kot 65 let. V študijski vzorec so izbrali razmeroma **neodvisne prebivalce DSO, ki zahtevajo nizko raven oskrbe (kategorija oskrbe I in II, le nekaj jih je bilo iz kategorije IIIa)**, kar predstavlja več kot 80 % prebivalstva, ki živi v DSO v Sloveniji.

2. Raziskava Nutricare (1) je pokazala, da 43 % obravnavanih prebivalcev DSO v letih 2022 in 2023 ni prejemalo vitamina D. Če podatek ekstrapoliramo na vse prebivalce DSO, je to **7794** prebivalcev. Imeli so nizko raven 25(OH)D (aritmetična sredina **31,3** (SD ±20,6); mediana **23,5** nmol/L). Slednji kazalec (mediana) potrjuje, da je imela polovica prebivalcev, ki niso dodajali vitamina D (3897), ravni pod 23,5 nmol/L, kar pomeni **zelo hudo pomanjkanje vitamina D**, ki povzroča osteomalacijo, osteomalatično miopatijo z oslabelostjo proksimalnih mišičnih skupin in vodi v telesno krhkost (1).

Zmanjšanje pojavnosti zlomov kolka z dodajanjem vitamina D v populaciji institucionaliziranih prebivalcev, starejših od 65 let

3. Za predvidevanje učinkov dodajanja vitamina D v naši populaciji prebivalcev DSO smo izbrali dve znani francoski randomizirani kontrolirani interventni raziskavi (RTC), ki sta proučevali učinke dodajanja vitamina D 800 IE na dan pri **podobni populaciji** 3270 (in v drugi raziskavi 582) **institucionaliziranih prebivalk** 180 francoskih DSO (2, 3) v trajanju 18 in 24 mesecev. Preiskovanke so bile pokretne in so, enako kot naša populacija, rabile le nizko stopnjo oskrbe. Obe francoski raziskavi sta pokazali statistično značilno zmanjšanje pojavnosti zloma kolka za **43 %** in ostalih nevretenčnih zlomov za **32 %**. Pri našem izračunu smo upoštevali 43-odstotno zmanjšanje pojavnosti zloma kolka v 18 mesecih. Pri francoskih preiskovankah je bila bazalna raven 25(OH)D **40** (SD ±27,5) nmol/L, kar je precej boljše, kot v naši populaciji (**31,3** (SD ±20,6) nmol/L). Po pol leta dodajanja vitamina D3 800 IE na dan se je raven 25(OH)D zvečala na okrog 100 nmol/L, a so bile Francozinje vitke za razliko od naših prebivalcev DSO, med katerimi je prevladovala čezmerna prehranjenost (38 %) in debelost (39 %) (4).

Izračun stroškov zdravljenja zlomov kolka v Sloveniji pri osebah, starejših od 65 let

4. Podatek o **pojavnosti zlomov kolka** v slovenski populaciji, starejši od 65 let, izvira iz Podatkovnega portala NIJZ (https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/search/?searchquery=zlom%20kolka). Incidenca zloma kolka je 6,5 zlomov na 1000 prebivalcev, starejših od 65 let.
   V Sloveniji je 21,1 % ljudi starejših od 65 let, kar je 470.918 (Vir: SURS). Ti so v enem letu utrpeli 3043 zlomov.
   V DSO prebiva 18.000 prebivalcev (4), torej ocenjujemo, da jih je v enem letu utrpelo zlom kolka vsaj **117**. Neposrednega podatka o incidenci zloma kolka pri prebivalcih DSO nimamo.

5. Podatke o stroških hospitalnega zdravljenja zloma kolka in rehabilitacije po zlomu pri **vseh prebivalcih Slovenije, starejših od 65 let,** smo prejeli

   - z ZZZS in so v letu 2024 znašali 31.149.329 € ali **10.424 €** na zlom (izračun: stroški 31.149.329 € deljeni s številom zlomov kolka pri starejših od 65 let istega leta 3043);
   - od travmatologa prof. dr. Radka Komadine glede na SPP operativnega zdravljenja in rehabilitacije zaradi zloma kolka: 10.000 + 1860 = **11.860** €;
   - ali operativnega zdravljenja in rehabilitacije na negovalnem oddelku 14 dni zaradi zloma kolka: 10.000 + 3770 = **13.770** €.

6. V DSO-jih je po izračunu utrpelo zlom kolka vsaj **117** prebivalcev, kar pomeni letni strošek zdravljenja po zgoraj navedenih variantah **1.219.608 €** (ZZZS); **1.387.620 €** (SPP – operacija in rehabilitacija) ali **1.611.090 €** (SPP – operacija in negovalni oddelek 14 dni) ali 18-mesečni strošek **1.829.412**; **2.081.430**; ali **2.416.635** €.

Stroški dodajanja vitamina D vsem prebivalcem DSO v Sloveniji

7. Stroške dodajanja vitamina D smo izračunali iz podatkov cene zdravila Oleovit D3 (podobno ceno ima Vitamin D_3 Krka 1000 za 180 tablet – dve škatli po 90), navedeni v Centralni bazi zdravil, 7,61 €. Ena steklenička vsebuje 180.000 IE vitamina D in zadostuje za dodajanje 1000 IE vitamina D na dan 6 mesecev, torej je strošek **enoletnega dodajanja za eno osebo 15,22 €.** V DSO biva okrog 18.000 prebivalcev, torej je strošek dodajanja vitamina D vsem prebivalcem DSO **273.960 €** *na leto* ali **410.400 €** v ***18 mesecih***.

Izračun prihrankov za zdravljenje zlomov kolka z dodajanjem vitamina D prebivalcem DSO v Sloveniji

8. Z dodajanjem vitamina D 1000 IE na dan bi pri prebivalcih DSO potencialno zmanjšali pojavnost zloma kolka za **43 %** v 18 mesecih (2), kar pomeni 75 manj zlomov in zmanjšanje stroškov ZZZS za 786.647 € (1.829.412 – **786.647** = 1.042.765 €), če upoštevamo scenarij z najnižjo oceno stroškov; ali pa zmanjšanje za 1.039.153 €, če upoštevamo scenarij z najvišjo oceno stroškov (2.416.635 – **1,039.153** = 1.377.482 €).

9. **Neto prihranek** za zavarovalnico je prihranek 43 % stroškov, kar je 786.647 € za zdravljenje zlomov kolka, ki mu odštejemo strošek dodajanja vitamina D 18.000 prebivalcem DSO 410.940 € (786.647 – 410.940 = **375.707 €**), če upoštevamo scenarij z najnižjo oceno stroškov zdravljenja zloma kolka; ali (1.039.153 – 410.940 = **628.213 €**), če upoštevamo scenarij z najvišjo oceno stroškov zdravljenja zloma kolka.

Zaključek

Izračun pokaže, da je dodajanje vitamina D v odmerku 1000 IE na dan vsem prebivalcem DSO v Sloveniji ekonomsko upravičeno in koristno tako z vidika ugodnih učinkov kot stroškov, saj v letu in pol zavarovalnici prihrani stroške zdravljenja zloma kolka za **375.707–628.213 €** brez upoštevanja dodatnih stroškov, ki nastanejo dolgoročno. Pri starejših prebivalcih se namreč po zlomu kolka poveča odvisnost od drugih, torej se premaknejo z nižje stopnje oskrbe v najvišjo stopnjo oskrbe. Pogosto se jim po zlomu kolka poslabša stanje osnovnih bolezni, pogosto tudi zbolijo za pljučnico ali pljučno embolijo. Stroški, ki jih prinašajo opisani zapleti, v izračunu stroškov zdravljenja zloma kolka niso bili upoštevani. Dodajanje vitamina D (*francoska raziskava*) je zmanjšalo tudi pojavnost drugih nevretenčnih zlomov za 32 %, česar prav tako v izračunu dobrobiti vitamina D nismo upoštevali. V prvem letu po zlomu kolka se poveča tudi umrljivost (5). Sočasno z zmanjšanjem pojavnosti zlomov kolka se z dodajanjem vitamina D **zmanjšuje tudi pojavnost akutnih okužb dihal**, torej se dobrobiti dodajanja in prihrankov seštevajo. Več o tem je v naslednjem podpoglavju.

Zmanjšanje pojavnosti akutnih okužb dihal (AOD) pri prebivalcih Slovenije, starih 65 let in več, z dodajanjem vitamina D

Vitamin D ima pomembne učinke na delovanje prirojene imunosti, torej na sposobnost telesa ubraniti se pred okužbami. Imunske celice – makrofagi, ki se nahajajo v sluznicah dihal in prebavil, torej na vstopnih mestih mikrobov, lahko mikrobe uničijo in izločijo. Makrofagi so sposobni aktivirati neaktivno obliko vitamina D 25(OH)D v aktivni hormon D, ki v celici spodbudi obrambne mehanizme. To se dogaja le, če je v okolici makrofaga na voljo dovolj 25(OH)D (podrobnosti v poglavju Vitamin D in imunski sistem). Z dodajanjem vitamina D se lahko pojavnost AOD znatno zmanjša, še posebej pri ljudeh s hudim pomanjkanjem vitamina D (6). Zato v Smernicah svetujemo jemanje vitamina D v razširjenem zimskem času, vse leto pa prebivalcem DSO in drugim starejšim od 65 let, ki pretežno bivajo v zaprtih prostorih v času, ko bi bila možna biosinteza vitamina D v koži pod vplivom sončnih žarkov.

Izhodišča in izračuni za opredelitev ekonomskega pomena dodajanja vitamina D za preprečevanje akutnih okužb dihal (AOD)

Epidemiološko stanje preskrbljenosti z vitaminom D v Sloveniji v populaciji, stari 65 let in več

1. Raziskava **Nutrihealth**, ki je potekala od marca 2017 do aprila 2018, je pokazala slabo preskrbljenost slovenske populacije z vitaminom D. V razširjenem zimskem času (od novembra do aprila), ko so AOD najpogostejše, je imelo hudo pomanjkanje vitamina D (ravni 25(OH)D pod 30 nmol/L) **34,6 %** starejših (raziskava je pod oznako »starejši« zajela le preiskovance, stare od **65 do 74 let**, torej najbolj ogroženih prebivalcev, starejših od 74 let, niso vključili). Od teh jih je 8,4 % že prejemalo vitamin D. Pomanjkanje vitamina D (ravni 25(OH)D pod 50 nmol/L) je imelo 78,8 % te populacije (7).

2. Raziskava **Nutricare** je ugotavljala preskrbljenost z vitaminom D v populaciji prebivalcev DSO, starih od 65 do 101 leta (srednja starost za moške 79,7 leta, za ženske 83 let) in je pokazala še veliko slabšo preskrbljenost z vitaminom D, skozi vse leto (1). **Polovica prebivalcev**, ki niso dodajali vitamina D, je imela ravni 25(OH)D pod **23,5 nmol/L**, kar pomeni zelo hudo pomanjkanje vitamina D (1). Ker je raziskava zajela pretežno neodvisne prebivalce DSO, ki so potrebovali nizko raven oskrbe (I in II, le nekaj pa IIIa), sklepamo, da je v populaciji neinstitucionaliziranih (doma bivajočih) enako starih prebivalcev Slovenije,

ki še ne prejemajo vitamina D, stanje preskrbljenosti z vitaminom D enako slabo. V izračunih ekonomskih stroškov in prihrankov teh podatkov, ki so torej še veliko slabši od podatkov v raziskavi Nutrihealth za mlajši del populacije (stare 65 – 74 let) glede preskrbljenosti z vitaminom D, nismo upoštevali.

3. Leta 2023 je bilo v Sloveniji 470.918 prebivalcev starih 65 let ali več (22,1 % prebivalstva).

Zmanjšanje pojavnosti AOD z dodajanjem vitamina D

4. Meta-analiza individualnih podatkov 25 RCT z 11.321 udeleženci je pokazala, da dodajanje vitamina D vsak dan ali enkrat tedensko zmanjša pojavnost akutnih okužb dihal (AOD) za **25 %** (aOR 0,75; 95 % IZ 0,60–0,95; p = 0,006). Pri tistih, ki so imeli ravni 25(OH)D pred dodajanjem vitamina D **pod 25 nmol/L**, pa za **70 %** (aOR 0,30; 95 % IZ 0,17–0,53) (6).

Izračun stroškov hospitalnega zdravljenja AOD v Sloveniji pri osebah, starejših od 65 let

5. V letu 2023 je bilo v Sloveniji 18.022 hospitalizacij zaradi AOD. Zajeti so primeri AOD s kodami J00 do J22 po MKB 10 (Mednarodna klasifikacija bolezni 10). Od tega je bilo **8017** hospitalizacij zaradi AOD pri bolnikih, starih 65 let in več (44,5 % vseh hospitalizacij), med njimi je bilo hospitaliziranih **2183** bolnikov, starih od 65–74 let, **5834** je bilo starejših od 74 let. Vir: Podatkovna baza BOIT (Bolnišnične obravnave istega tipa), NIJZ.

6. Po podatkih ZZZS je bilo leta 2023 zaradi AOD hospitaliziranih 8195 bolnikov, starih 65 let ali več, stroški zdravljenja so znašali **38.107.669 €**.

7. Povprečen strošek hospitalizacije zaradi AOD pri bolniku, starem 65 let ali več, je leta 2023 znašal **4650 €** (podatek ZZZS).

Stroški dodajanja vitamina D prebivalcem Slovenije, starim 65 let in več

8. Cena zdravila z vitaminom D za eno osebo za 6 mesecev je 7,61 € (Centralna baza zdravil; pripravek Oleovit D_3, podobno Vitamin D3 Krka 1000).

9. Strošek jemanja vitamina D v **razširjenem zimskem času** (6 mesecev – od novembra do aprila) za populacijo Slovencev, starih 65 let in več, je: 470.818 x 7,61 € = **3.584.310 €**.

Izračun prihrankov za zdravljenje AOD z dodajanjem vitamina D prebivalcem, starim 65 let in več

10. Glede na podatke o preskrbljenosti starejših prebivalcev Slovenije (Nutrihealth, 65–74 let) z vitaminom D, kjer ima dobra tretjina hudo pomanjkanje vitamina D v razširjenem zimskem času, smo izračun dobrobiti razdelili na dva dela: **pri eni tretjini** smo upoštevali, da ima ravni 25(OH)D pod 30 nmol/L. Pri teh bi dodajanje vitamina D zmanjšalo pojavnost AOD za 70 %: ena tretjina (2732) hospitalizacij – zmanjšanje za 70 % = 1912 hospitalizacij; strošek ene hospitalizacije je 4650 €; zmanjšanje stroškov za **8.892.660 €**.

11. Pri dveh tretjinah, ki so imele ravni vitamina D (25(OH)D nad 30 nmol/L, pa bi se število hospitalizacij zmanjšalo za 25 %: dve tretjini (5464) hospitalizacij – zmanjšanje za 25 % = 1366 hospitalizacij; strošek ene hospitalizacije 4650 €; zmanjšanje stroškov za **6.351.900 €**.

12. Celotni stroški hospitalizacij zaradi AOD bi se v populaciji Slovencev, starih 65 let in več, zmanjšali za **15.244.560 €**, če bi prejemali vitamin D 1000 IE na dan v razširjenem zimskem času.

13. **Neto prihranek** dodajanja vitamina D bi bil: zmanjšanje števila in stroškov hospitalizacij zaradi AOD za 15.244.560 € – strošek dodajanja vitamina D populaciji vseh Slovencev, starih 65 let in več, 3.584.310 € = **11.660.250 €**.

Zaključek

Z dodajanjem vitamina D vsem Slovencem, starim 65 let in več (470.818 ljudi), bi zmanjšali stroške hospitalizacij zaradi akutnih okužb dihal za neto **11.660.250 €**. V izračunu so upoštevani zgolj stroški hospitalizacij, ni izračuna ambulantnih zdravljenj, poslabšanja spremljajočih bolezni, morebitnih odsotnosti z dela. Prihranek stroškov je še veliko večji, saj se z dodajanjem vitamina D zmanjšuje tudi pojavnost padcev, zlomov kolka in njihovega zdravljenja, ki v tej populaciji s starostjo narašča.

Povzetek

V tem poglavju smo ovrednotili le nekatere dobrobiti dodajanja vitamina D v izbranih, najbolj ogroženih populacijah v Sloveniji. Z izračuni smo dokazali, da je dodajanje vitamina D vse leto prebivalcem DSO, in vsem prebivalcem Slovenije, starim 65 let in več, v razširjenem zimskem času, ekonomsko upravičeno, saj prinaša znatne prihranke za zdravstveno blagajno.

Glede na meta-analize, ki dokazujejo visoko stopnjo pomanjkanja vitamina D pri nosečnicah in nesporne dobrobiti vitamina D v nosečnosti, je priporočljivo dodajanje vitamina D tudi nosečnicam in doječim materam, vendar nimamo na voljo dovolj podatkov, da bi izračunali še ekonomsko dobrobit dodajanja vitamina D. Zaradi splošno razširjenega pomanjkanja vitamina D v slovenski populaciji, še posebej med ženskami, starimi od 18 do 65 let (v razširjenem zimskem času jih ima 46 % hudo pomanjkanje (< 30 nmol/L), skoraj 90 % pa pomanjkanje 25(OH)D (< 50 nmol/L) predvidevamo, da imajo podobno pomanjkanje tudi nosečnice (7, 8). Nadomeščanje vitamina D med nosečnostjo zmanjša tveganje za nosečnostno sladkorno bolezen (RR 0,51 [95 % IZ, 0,27–0,97]) in preeklampsijo (RR 0,48 [95 % IZ, 0,30–0,79]), kakovost dokazov je zmerna (9, 10). Nadomeščanje vitamina D zmanjša verjetnost za prezgodnji porod (RR 0,66 [95 % IZ, 0,34–1,30]) in poporodno krvavitev, pri čemer je kakovost dokazov nizka (9).

Zagotovo je s strokovnega stališča utemeljeno tudi dodajanje vitamina D otrokom in mladostnikom do 18. leta starosti, ki predstavljajo novo visoko ogroženo skupino za pomanjkanje vitamina D, predvsem v zimskem času, pa tudi sicer zaradi spremenjenih življenjskih navad (manj gibanja na prostem, več časa preživetega za ekrani …) (11), saj v tem obdobju rasti pridobivajo maksimalno kostno maso, ki je med drugim odvisna tudi od preskrbljenosti z vitaminom D. Dokazano dodajanje vitamina D v razširjenem zimskem času zmanjša zbolevanje otrok in mladostnikov za akutnimi okužbami dihal (12, 13).

Vitamin D ni »čudežno zdravilo«, vendar pa njegovo pomanjkanje, ki je v našem prostoru izjemno razširjeno (1, 7), poslabšuje zdravstveno stanje prebivalstva, posebno še ogroženih skupin. Zato je naloga javnega zdravstva in odločevalcev, da poskrbijo za zadostno preskrbljenost prebivalstva Slovenije z vitaminom D, čemur so te smernice namenjene.

Literatura

1. Lavriša Ž, Hristov H, Hren N, Krušič S, Gregorič N, Pravst I. Micronutrient status in nursing home residents: associations with dietary supplementation and health characteristics in the cross-sectional multicentre Nutricare study. Age and Ageing. 2025. doi: 10.1093/ageing/afaf290
2. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaut S, et al. Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Eng J Med 1992;327:1637–42.
3. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. Osteoporos Int. 2002;13(3):257–64.
4. Lavriša Ž, Pravst I, Krušič S, Hren N, Gregorič N, Hren I, et al. Nutrition among nursing home residents: results from the NutriCare study. Front. Nutr. 2024; 11:1423658. doi: 10.3389/fnut.2024.1423658
5. Bentler SE, Liu L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, et al. The Aftermath of Hip Fracture: Discharge Placement, Functional Status Change, and Mortality. Am J Epidemiol 2009;170:1290–9.
6. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, Greenberg L, Aloia J, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017;356:i6583.
7. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, Blaznik U, Zaletel K, Oblak A, et al. Nutrihealth study: Seasonal variation in vitamin D status among the Slovenian adult and elderly population. Nutrients. 2020;12(6):1–17. doi: 10.3390/nu12061838
8. Hribar M, Benedik E, Gregorič M, Blaznik U, Hristov H, Žmitek K, et al. A systematic review of vitamin d status and dietary intake in various Slovenian populations. Zdr Varst. 2022;61(1):55–72. doi: 10.2478/sjph-2022-0009
9. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873
10. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10(10):CD013446. doi: 10.1002/14651858.CD013446
11. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. Eur J Endocrinol. 2019;180(4):23–54.
12. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(5):276–92. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6
13. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):1907–47. doi: 10.1210/clinem/dgae290

DOBER TEK
Slovenija

Nacionalni program o prehrani in telesni dejavnosti za zdravje 2015–2025