

# Vitamin D u etiologiji i liječenju psihičkih poremećaja adolescenata

---

**Kolundžija, Đorđe**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:260248>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Đorđe Kolundžija

VITAMIN D U ETIOLOGIJI I LIJEČENJU PSIHIČKIH POREMEĆAJA  
ADOLESCENATA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Đorđe Kolundžija

VITAMIN D U ETIOLOGIJI I LIJEČENJU PSIHIČKIH POREMEĆAJA  
ADOLESCENATA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada:

Izv.prof.prim.dr.sc. Daniela Petrić, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Ana Kaštelan, dr.med.
2. Izv.prof.dr.sc. Jasna Grković, dr.med.
3. Doc.dr.sc. Tanja Grahovac Juretić, dr.med.

Rad sadrži 55 stranica, 8 slika, 4 tablice, 39 literaturni navod

## **Zahvale**

Zahvaljujem se prije svega - svojim roditeljima, i sestri Jeleni, bez kojih ne mogu zamisliti da bih uspio samostalno dogurati do kraja ovoga studija. Također, zahvaljujem se svim bliskim prijateljima i rodbini koji su mi bili potpora i „vjetar u leđa“ sve ove godine. Zahvaljujem se i svim ljudima s kojima sam dijelio studentske klupe i zajedno odrađivao nastavu. Zahvaljujem se svim profesorima i nastavnom osoblju koji su nam kroz sve godine studija nastojali prenijeti znanje na što adekvatniji način. I naravno, zahvaljujem se svojoj mentorici na ukazanoj ljubaznosti, susretljivosti, suradnji, čovječnosti i razumijevanju. Svima najljepša hvala, svi ste bili super! „Jedrimo pomalo dalje!“

## **Popis korištenih skraćenica i akronima**

25(OH)D3 - 25-hidroksikolekalciferol; Kalcidiol

1,25(OH)2D3 - Hormonski aktivni oblik vitamina D; 1,25-dihidroksikolekalciferol; Kalcitriol

ADHD - Attention Deficit and Hyperarousal Disorder - Poremećaj deficita pažnje i hiperaktivnosti

ADD - Attention Deficit Disorder - Poremećaj pažnje

ASD - Autism Spectrum Disorders - Poremećaji autističnog spektra

BDNF - Brain-Derived Neurotrophic Factor - Neurotrofični čimbenik moždanog porijekla

GABA - Gama-Amino-Butyric Acid - Gama-aminomaslačna kiselina

GDNF - Glial-Derived Neurotrophic Factor - Neurotrofični čimbenik glija stanica

GFRa1 - GDNF (Glial cell line Derived Neurotrophic Factor) Family Receptor Alpha 1 - Obitelj receptora Alfa 1 za GDNF (neurotrofični faktor porijekla glijalnih stanica)

NF-κB - Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells - Nuklearni Faktor Kapa B

NGF - Nerve Growth Factor - Faktor rasta živaca

NO - Nitric Oxide - Dušikov oksid

PDD - Persuasive Development Disorders - Pervazivni razvojni poremećaji

ROS - Reactive Oxygen Species - Reaktivni kisikovi spojevi

SNP - Single Nucleotide Polymorphisms - Polimorfizmi jednog nukleotida

TGF-Beta1 - Transforming Growth Factor Beta-1

VDR - Vitamin D Receptor

VDRE - Vitamin D Response Elements

MKB – 10 - Međunarodna klasifikacija bolesti - 10

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje

## Sadržaj

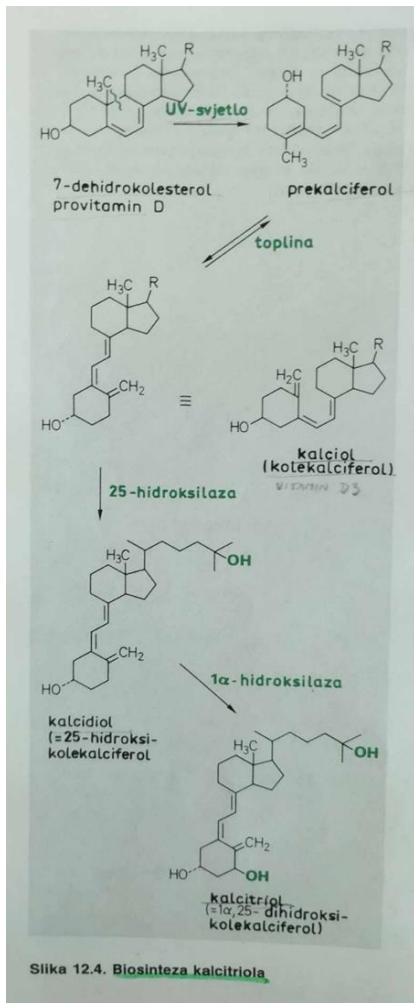
1. Uvod .....	1
1.1. Što je vitamin D? .....	1
1.2. Fiziologija vitamina D .....	4
1.3. Specifičnosti adolescencije i dijagnostika psihičkih poremećaja .....	11
1.4. Najčešći psihički poremećaji u adolescentnoj populaciji .....	13
2. Svrha rada.....	17
3. Vitamin D u etiologiji i liječenju psihičkih poremećaja.....	18
3.1. Regulacija važnih procesa u razvoju mozga i funkciji mozga vezana uz vitamin D i ..	18
neuroprotektivna uloga vitamina D .....	18
3.2. Vitamin D i neurotrofični faktori.....	22
3.3. Prevalencija deficijencije vitamina D .....	23
3.4. Potreban unos vitamina D.....	33
3.5. Deficijencija vitamina D i psihotične karakteristike kod mentalno oboljelih adolescenata.....	35
3.6. Vitamin D suplementacija i terapijski ishodi kod pacijenata s depresijom.....	37
3.7. Manjak vitamina D uvjetuje kasniji razvoj Parkinsonove bolesti, kognitivnih poremećaja i demencije .....	41
3.8. Terapija deficita vitamina D .....	42
4. Rasprava .....	44
5. Zaključak.....	46
6. Sažetak .....	47
7. Summary .....	48
8. Pregled literature .....	49
9. Životopis.....	55

## 1. Uvod

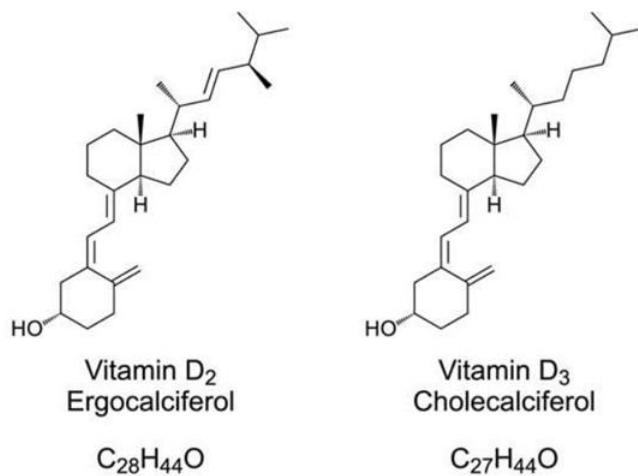
### 1.1. Što je vitamin D?

Vitamin D je seko-steroid (steroid u kojem je jedan prsten u kemijskoj strukturi otvoren). Obično nastaje fotokemijskom reakcijom u koži čovjeka iz provitamina 7-dehidrokolesterola koji je međuproizvod u procesu sinteze kolesterola i prisutan je u visokim koncentracijama u koži sisavaca. Pod utjecajem ultraljubičastog zračenja dolazi do otvaranja prstena B u strukturi molekule 7-dehidrokolesterola. Taj prsten ima delta (5,7)-dvostruku vezu, i nakon otvaranja nastaje prekalCIFerol. Dalje, kao posljedica termičke reakcije, uz pomak dvostrukih veza i pregradnju, nastaje kalCIFerol (kalciol; kolekalCIFerol; vitamin D3), koji je preteča hormona. KalCIFerol se u jetri hidroksilira na poziciji C25, čime nastaje kalcidiol (25-hidroksi-kolekalCIFerol). U bubrezima se molekula kalcidiola dodatno hidroksilira na poziciji C1, pri čemu nastaje kalcitriol (1,25-dihidroksi-kolekalCIFerol) (1).





Slika 1. - Biosinteza kalcitriola (1,25-dihidroksi-kolekalciferola) - preko vitamina D3 (kalciola; kolekalciferola), i dalje preko kalcidiola (25-hidroksi-kolekalciferola) - koji prethodno nastaju iz 7-dehidrokolesterola u koži (1).



Slika 2. - Kemijska struktura molekula vitamina D<sub>2</sub>, i vitamina D<sub>3</sub> (2)

Vitamin D je prohormon, s dva glavna oblika: "obitelj vitamina D2" (ergokalciferol, iz kvasca, i biljni ergosterol) i "obitelj vitamina D3" (kolekalciferol i njegovi metaboliti, nastali iz kolesterola u koži ili dobiveni iz hrane). Iz ova dva oblika prohormona vitamina D razvija se nekoliko aktivnih metabolita koji djeluju kao hormoni (1).

U slučaju genetski uvjetovanih nedostataka u procesu metabolizacije kolesterola u hormonski aktivni oblik vitamina D (1,25-dihidroksi-kolekalciferol) – na primjer, u koži, jetri ili bubrezima (uslijed nedostatka enzima, poremećaja funkcije tih tkiva i slično) – potrebno je davati suplemente hormonski aktivnog oblika metabolita vitamina D3 (1,25(OH)2D3, dihidroksikolekalciferol, kalcitriol) umjesto standardne nadomjesne terapije kapima ribljeg ulja obogaćenog vitaminom D3 (1).

Vitamin D3 je oblik koji se javlja u prirodi i koristi se za nadopunu vitamina D kada se utvrde snižene koncentracije vitamina D u krvi. Vitamin D3 se stvara u koži tijekom izlaganja sunčevoj svjetlosti, a također se dobiva iz hrane, pretežno iz ribljih ulja i žumanjka jajeta. Vitamin D se u jetri metabolizira u 25(OH)D3, koji se potom u bubrezima pretvara u 1,25(OH)2D3 (aktivni hormonski oblik vitamina D; 1,25-dihidroksikolekalciferol, kalcitriol). Glavni cirkulirajući oblik, 25(OH)D3, ima određenu metaboličku aktivnost, ali je metabolički najaktivniji 1,25(OH)2D3. Na intenzitet pretvorbe u aktivni hormonski oblik vitamina D (1,25(OH)2D3) utječu i njime upravljaju njegova vlastita koncentracija, parathormon (PTH) te koncentracija kalcija i fosfata u serumu. U razvijenim zemljama mlijeko i druge vrste namirnica obogaćene su vitaminom D. Majčino mlijeko sadrži vrlo malo vitamina D, u prosjeku svega 10% količine koja se nalazi u obogaćenom kravljem mlijeku. Razina vitamina D može se smanjiti s dobi zbog opadanja sinteze u koži. Korištenje krema za sunčanje, kao i tamnija pigmentacija kože, također smanjuju sintezu vitamina D putem kože (3).

## 1.2. Fiziologija vitamina D

Vitamin D utječe na mnoge organske sustave, ali njegova glavna zadaća je povećanje apsorpcije kalcija i fosfata iz crijeva te promicanje normalnog stvaranja, formiranja i mineralizacije kostiju. Vitamin D i s njim povezani analogi mogu se koristiti za liječenje psorijaze, hipoparatiroidoze i bubrežne osteodistrofije. Korisnost vitamina D u prevenciji leukemije, raka dojke, prostate i debelog crijeva nije dokazana. Trenutno se istražuje može li vitamin D spriječiti frakture kod starijih bolesnika, bilo da su s komorbiditetima ili bez njih. Poznata djelovanja vitamina D i njegovih metabolita uključuju:

Kosti - pospješuje stvaranje kosti održavanjem odgovarajuće koncentracije kalcija i fosfata

Imunološki sustav - potiče imunološku i antitumorsku aktivnost te smanjuje rizik od autoimunih bolesti

Crijeva - pojačava apsorpciju kalcija i fosfata

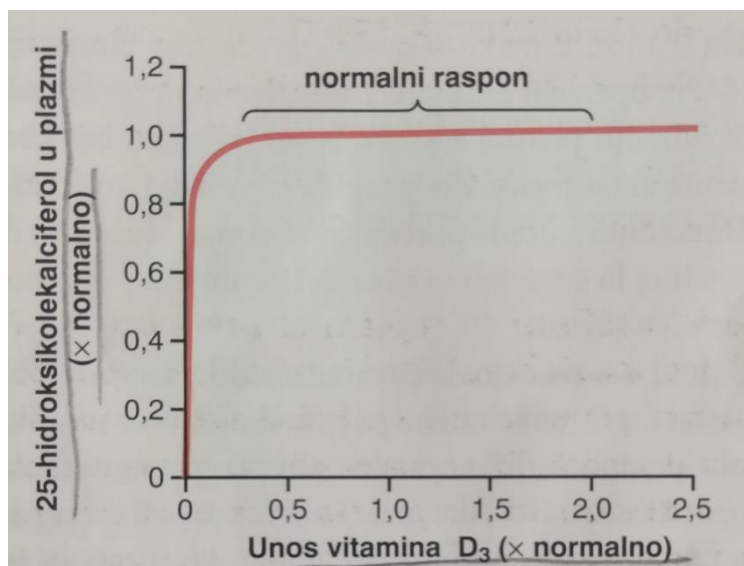
Bubrezi - povećava reapsorpciju kalcija u bubrežnim tubulima

Paratiroidne žlijezde - inhibira lučenje parathormona (PTH)

Gušterača - stimulira proizvodnju inzulina (3).

Spojevi vitamina D uneseni hranom strukturno su identični kolekalciferolu koji nastaje u koži (osim što im je zamijenjen jedan ili više atoma), no to ne utječe na njihovu funkciju, te su biološki jednako djelotvorni (4).

Kontrolirana pretvorba vitamina D<sub>3</sub> u 25-hidroksikolekalciferol omogućava štednju tog vitamina, čime on ostaje pohranjen u jetri za buduću uporabu. S druge strane, kada se vitamin D jednom pretvori u aktivnu formu, u tijelu ostaje samo nekoliko tjedana. U obliku vitamina D pohranjenog u jetri, može se zadržati i nekoliko mjeseci (4).

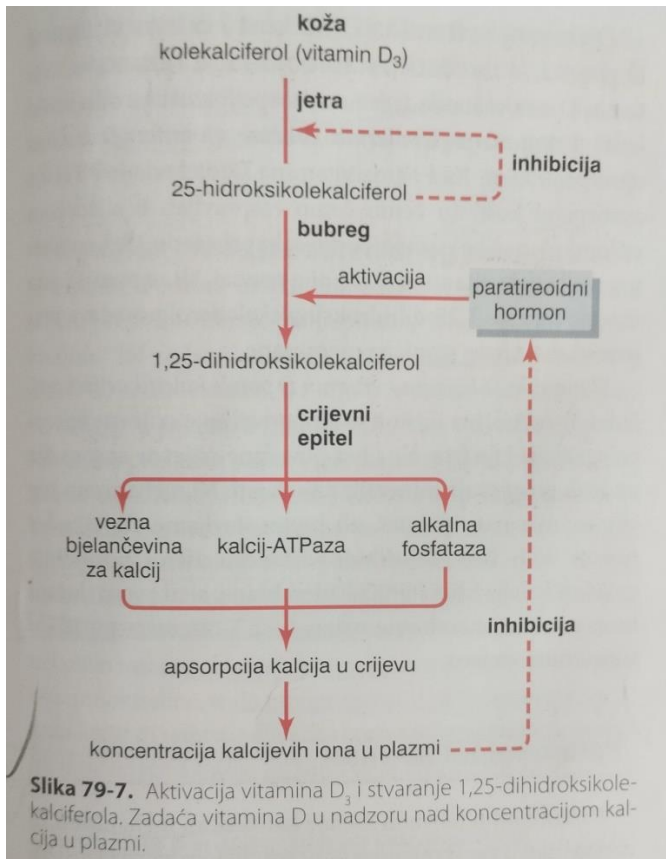


*Slika 3. - Djelovanje povećanog unosa vitamina D<sub>3</sub> - na koncentraciju 25-hidroksikolekalciferola u plazmi (4)*

Iz Slike 3. vidi se da povećanje unosa vitamina D (os apscisa), čak i 2,5 puta veće od normalnoga unosa, malo utječu na količinu aktivnog vitamina D koji se stvara. Nedostatak aktivnog vitamina D (os ordinata) nastaje tek prilikom vrlo malog unosa vitamina D (4).

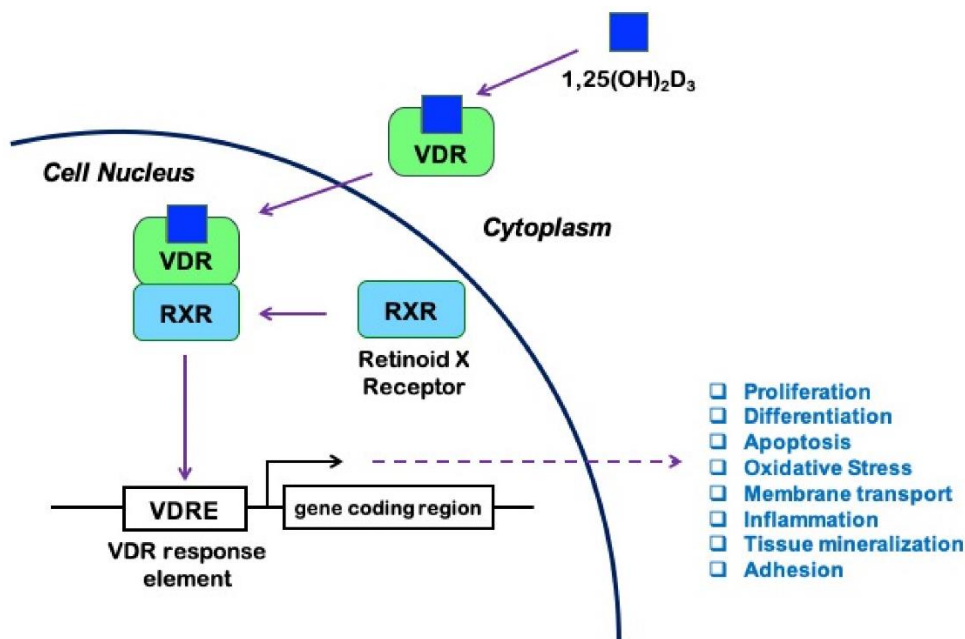
Najaktivniji oblik vitamina D je 1,25-dihidroksikolekalciferol, i svi prethodni proizvodi vitamina D imaju manje od 1/1000 učinka 1,25-dihidroksikolekalciferola, zato vitamin D gubi gotovo svu svoju djelatnost bez bubrežne funkcije (4).

Kada nema paratireoidnog hormona (PTH), koji posreduje pretvorbu 25-hidroksikolekalciferola u 1,25-dihidroksikolekalciferol, tada gotovo potpuno prestaje proizvodnja 1,25-dihidroksikolekalciferola te se posljedično tome gube funkcije hormonski aktivnog oblika vitamina D (4).



*Slika 4. - Djelovanje vitamina D na koncentraciju kalcijevih (Ca<sup>2+</sup>) iona u plazmi (4)*

Međutim, djelovanje vitamina D na središnji živčani sustav nije posredovano samo koncentracijama kalcijevih iona u plazmi, već se dobar dio učinaka vitamina D na središnji živčani sustav ostvaruje putem VDR (vitamin D receptora), receptora za vitamin D na stanicama cijeloga organizma i u središnjem živčanom sustavu (4).



Slika 5. - Signalni put vitamina D (5)

Na Slici 5. prikazan je signalni put vitamina D: 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), također poznat kao kalcitriol, veže se za vitamin D receptor (VDR) i prolazi kroz heterodimerizaciju s retinoid X receptorom (RXR). Aktivirani VDR/RXR heterodimer tada novači koregulacijske komplekse i veže se na elemente odgovora na vitamin D (VDRE - vitamin D response elements) u promotorskim regijama velikog broja gena. Ovi geni su uključeni u fundamentalne procese poput preživljavanja stanica i imunološkog odgovora na ozljedu, čime se modificira transkripcija tih gena i postižu naknadni učinci koji su indirektno, preko mehanizama ovisnih o ligandu, povezani s vitaminom D (5).

Kalcitriol ima protuupalna i antioksidativna svojstva. Kalcitriol smanjuje broj receptora za NF- $\kappa$ B, smanjuje djelovanje JAK-signalnog transdukcijskog puta te aktivira STAT signalne putove u stanicama, čime djeluje imunomodulatorno. Aktivni oblik vitamina D može djelovati kao antioksidans za stanične membrane, štiteći ih od djelovanja slobodnih radikala i posljedične lipidne peroksidacije (međudjelovanjem s fosfolipidnim masnim kiselinama povećava stabilnost strukture membrane). Postoje dokazi da vitamin D može biti jednako djelotvoran kao

vitamin E (glavni antioksidans koji se unosi hranom), smanjujući lipidnu peroksidaciju i aktivirajući enzime reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) koji štite stanicu, poput superoksid dismutaze.

Osim regulacije homeostaze kalcija, vitamin D također utječe na osnovne biološke procese poput autofagije, funkcije mitohondrija, redoks homeostaze, signalnih puteva, epigenetskih promjena, oksidativnog stresa i upalnog odgovora. Serumske razine vitamina D, kao i polimorfizmi VDR i CYP enzima uključenih u tri glavna koraka metabolizma vitamina D (25-hidroksilacija, 1-alfa-hidroksilacija, 24-hidroksilacija), povezani su s pojavom različitih bolesti kod ljudi, uključujući tumore, upalne bolesti, autoimune bolesti, neurodegenerativne bolesti i kardiovaskularne bolesti (5).

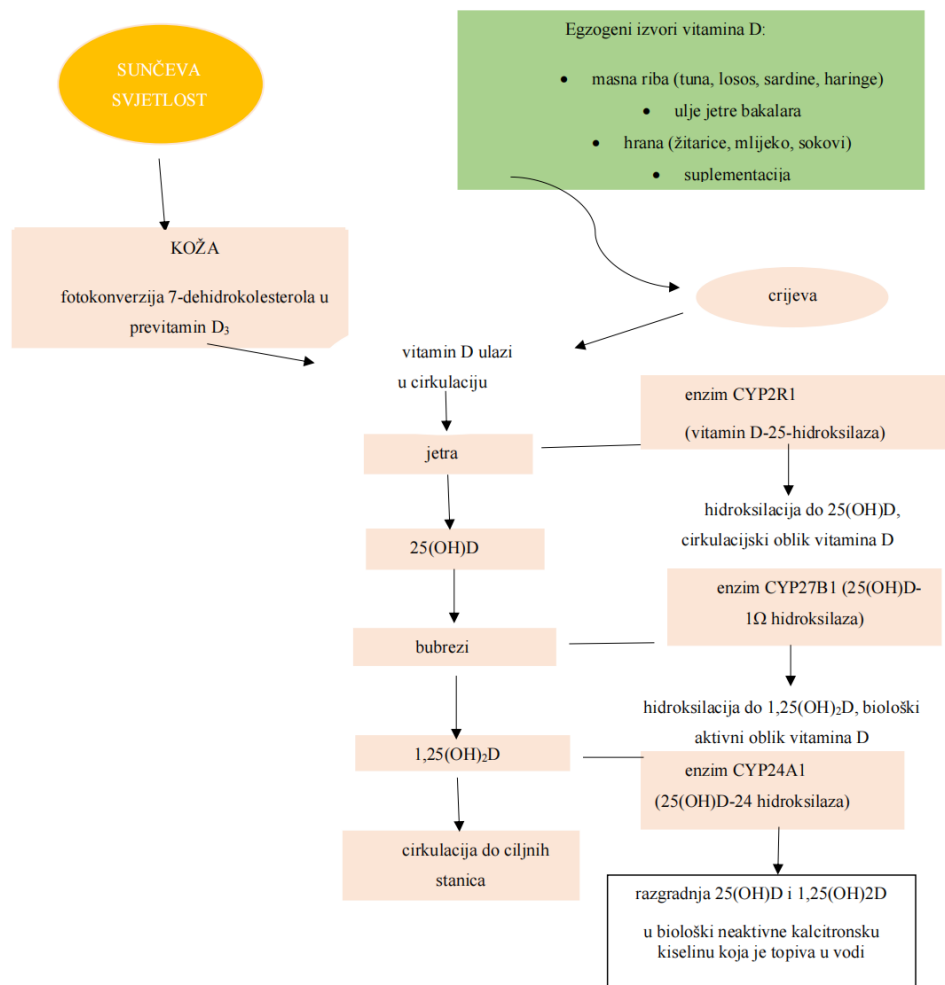
Glavni izvor vitamina D3 za ljude je sinteza u koži iz provitamina D3 (7-dehidrokolesterol) pod utjecajem izlaganja ultraljubičastom svjetlu (UVB energija između 290 i 315 nm). Provitamin D3 također se može dobiti iz hrane životinjskog podrijetla, s ribljim uljem kao najvažnijim izvorom. Vitamin D2 se prirodno nalazi u biljnim izvorima i gljivama izloženim suncu, iako u vrlo malim koncentracijama. Međutim, unos vitamina D često je nedovoljan da bi kompenzirao sezonske nedostatke sunčeve svjetlosti tijekom zime. Da bi se formirao kalcitriol ili ergokalciferol, potrebna su dva koraka hidroksilacije. Oba oblika su pleiotropni sekosteroidni hormoni koji reguliraju ekspresiju više od 900 gena, čineći to vezanjem za VDR, steroidni hormonski receptor koji djeluje kao završni nuklearni transkripcijski faktor nakon formiranja kompleksa VDR/retinoid-X-receptor/kofaktor. Pleiotropni učinci uključuju, uz uloge u središnjem živčanom sustavu, i uloge u progresiji tumora, kardiovaskularnim bolestima te imunomodulaciji. Važnost VDR-a je esencijalna za život - homozigotni „knock-out“ miševi s VDR(-/-) ekspresijom preživljavaju najviše 15 tjedana nakon rođenja.

Rizik od nedostatka vitamina D, osim okolišnih faktora (obrazac prehrane, izloženost sunčevoj svjetlosti), može biti uvjetovan i genetskim faktorima. Studija povezanosti genoma i

koncentracije vitamina D, provedena na oko 34.000 ispitanika u Europi, otkrila je široku gensku povezanost SNP-ova na četiri genska lokusa (6).

Unatoč sve većem broju dokaza da je vitamin D uključen u funkciju mozga sisavaca, postoji manjak izravnih dokaza o njegovoj ulozi u ljudskom mozgu. Ovaj članak govori o raspodjeli receptora za 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (VDR) i alfa-1-hidroksilaze u mozgu (enzima odgovornog za formiranje aktivnog oblika vitamina D u mozgu). Receptor i enzim pronađeni su u neuronima i glijalnim stanicama, s distribucijom specifičnom za pojedine slojeve stanica u mozgu; VDR je ograničen na staničnu jezgru, dok je alfa-1-hidroksilaza raspoređena po cijeloj citoplazmi. Distribucija VDR receptora u ljudskom mozgu vrlo je slična onoj pronađenoj kod glodavaca. Najjače imunohistokemijsko bojanje za receptor i enzim pronađeno je u hipotalamusu i velikim neuronima unutar supstancije nigre. Proučena distribucija VDR dosljedna je prijedlogu da vitamin D djeluje na način sličan neurosteroidima. Široka distribucija VDR-a i alfa-1-hidroksilaze sugerira da vitamin D vjerojatno ima autokrino/parakrino djelovanje u ljudskom mozgu (7).





Shema 1. Sinteza prekursora i metabolita vitamina D [1]

*Slika 6. - Sinteza metabolita vitamina D (2)*

Enzim odgovoran za hidroksilaciju vitamina D u 25-hidroksi-vitamin D je CYP2R1, što se odvija u jetri. Zatim se 25-hidroksi-vitamin D hidroksilira enzimom CYP27B1 u hormonski 1,25-dihidroksi-vitamin D, što se odvija u bubrezima. Taj biološki aktivan hormonski oblik vitamina D djeluje na ciljne stanice poput stanica paratireoidnih žlijezda, osteoblasta, keratinocita, T-stanica i dendritičkih stanica. Oba oblika vitamina D metaboliziraju se preko CYP24A1 u neaktivne oblike topljive u vodi, koji se zatim izlučuju u žuč. Funkcija 1,25-

dihidroksi-vitamina D je reguliranje homeostaze kalcija kako bi koncentracija kalcija u organizmu bila konstantna. Za mnoge druge funkcije potreban je „posrednik“. „Posrednik“ je VDR koji djeluje kao transkripcijski faktor koji regulira prepisivanje ciljnih gena.

Serumske razine 25-hidroksi-vitamina D koriste se za procjenu nedostatka vitamina D, a normalni raspon smatra se od 75 do 125 nmol/L. Razina 25-hidroksi-vitamina D u serumu manja od 50 nmol/L smatra se nedostatkom vitamina D. Suplementacija vitaminom D obično je potrebna oslabljenim, starijim osobama i osobama s nedovoljnom izloženošću sunčevoj svjetlosti. Uzroci nedostatka vitamina D uključuju smanjenu izloženost sunčevoj svjetlosti, neadekvatnu prehranu, poremećenu fotosintezu u koži, poremećenu apsorpciju u crijevima, bolesti jetre i/ili bubrega, što može dovesti do poremećene pretvorbe vitamina D u aktivne metabolite, otpornost na biološke učinke 1,25-dihidroksi-vitamina D, pojačanu inaktivaciju metabolita vitamina D te utjecaj lijekova (sistemske glukokortikoidi, ketokonazol, antiretrovirusni lijekovi, antikonvulzivi) (2).

### **1.3. Specifičnosti adolescencije i dijagnostika psihičkih poremećaja**

U adolescenciji nije uvijek lako odrediti granicu između zdravlja i bolesti, normalnosti i patologije. Velika je važnost ispravne procjene i prepoznavanja smetnji u adolescenata kako bi se na vrijeme započelo s liječenjem. Često se simptomi preklapaju s fazno specifičnim razvojem u adolescenciji. Dakle, razdoblje adolescencije zahtijeva drugačija mjerila i ocjene normalnosti u odnosu na ostala životna razdoblja. Impulzivnost i nizak prag tolerancije na frustracije najčešće obilježavaju ponašanje adolescenta pacijenta. Uzrok tomu traži se u ranjivom samopouzdanju i samopoštovanju, osjećaj nesigurnosti uslijed slabije razvijenog obrambenog sustava za reguliranje anksioznosti, neuspješno savladavanje tenzija, kriza i smislenog rješavanja svakodnevnih konflikata. U vidu također treba imati i čimbenike sredine u kojoj adolescent živi - emocionalne, kulturalne, ekonomske, socijalne. Potom važni su i uvjeti u

kojima se prve psihičke tegobe pojavljuju, a isto tako osobne, biološke, i psihološke karakteristike svakog pojedinca. Dijagnostička procjena usmjerena treba uzeti u obzir sve te specifičnosti u adolescenata (8).

Ponašanja adolescenata mogu nalikovati psihopatološkim fenomenima i simptomima odrasle dobi. Nerijetko se uočavaju različite nijanse depresivnih raspoloženja, osjećaji utučenosti i očaja, napadaji plača i pesimizma. Adolescenciju dodatno obilježava hiperaktivnost, a neobično velike zalihe energije u mladih impresioniraju okolinu. Adolescenti su skloni promjeni društava i prijatelja. Vrijeme adolescencije podrazumijeva potrebu za istraživanjem usmjerenim na sebe samog, ali i na svijet koji ga okružuje. Stoga nisu iznenađujuća duboka i dugotrajna razmišljanja o značajnim životnim pitanjima. Nerijetko sredina u kojoj adolescent živi izvještava o sklonosti i potrebi za osamljivanjem i izolacijom, kao i o slaboj komunikaciji sa ukućanima. Opisana ponašanja mogu nalikovati slici psihičkih poremećaja. O patološkim poremećajima govori se kada opisane pojave i ponašanja postanu snažni, dugotrajni i kada duboko zadiru u ostale komponente psihičkog razvoja. O psihopatologiji se govori kada adolescenti postanu neuspješni u svakodnevnom, uobičajenom i za dob primjerenom funkcioniranju. Često se prognoza ishoda psihičkih tegoba i poremećaja u adolescenciji može utvrditi tek nakon završenog razvojnog procesa. Rano prepoznavanje i liječenje ovih poremećaja su ključni za prevenciju dugotrajnih posljedica i poboljšanje kvalitete života adolescenata (8).

Disfunkcije u djetinjstvu najznačajniji su rizični čimbenik u nastanku psihičkih poremećaja u djetinjstvu i adolescenciji. Tu dolaze u obzir traumatska iskustva u djetinjstvu, uskraćen osjećaj sigurnosti, poremećena obiteljska dinamika i komunikacija, umanjen osjećaj vlastite vrijednosti i nisko samopoštovanje. Rizični čimbenici u adolescenciji uključuju dugotrajnu ili kroničnu bolest, niže intelektualne kapacitete, organske bolesti mozga, smanjene kapacitete za

podnošenje tjeskobe, uskraćivanje pozitivnih likova za identifikaciju, poteškoće u separaciji i osamostaljivanju, osjećaj različitosti od vršnjaka i nepripadanje vršnjačkoj skupini (8).

#### **1.4. Najčešći psihički poremećaji u adolescentnoj populaciji**

Najčešći psihički poremećaji u adolescentnoj populaciji uključuju:

1. Depresivni poremećaji - adolescencija je razdoblje velikih emocionalnih promjena, a depresija može uključivati simptome poput dugotrajne tuge, gubitka interesa za aktivnosti koje su nekada bile zanimljive, promjena u apetitu i snu, osjećaja bezvrijednosti i suicidalnih misli.
2. Anksiozni poremećaji - u adolescenata su česti poremećaji poput generaliziranog anksioznog poremećaja, socijalne anksioznosti, paničnih napada i fobija. Simptomi mogu uključivati intenzivnu zabrinutost, strahove, napade panike i fizičke simptome poput ubrzanog srčanog ritma i znojenja.
3. Poremećaji ponašanja - ovi poremećaji uključuju antisocijalno ponašanje, agresivnost, kršenje pravila i norme te nedostatak poštovanja prema autoritetima. Mogu se manifestirati kroz vandalizam, krađu i druge destruktivne aktivnosti.
4. Poremećaji prehrane - anoreksija, bulimija i kompulzivno prejedanje su poremećaji prehrane koji često počinju u adolescenciji. Mogu uključivati ekstremne promjene u prehranbenim navikama, prekomjernu brigu o tjelesnoj slici i ozbiljne zdravstvene posljedice.
5. Poremećaji u ponašanju povezani s korištenjem supstanci - konzumacija alkohola, droga i drugih supstanci može uzrokovati probleme u ponašanju i emocionalnom stanju adolescenata. Ovisnost i zloupotreba supstanci su značajni problemi koji mogu ometati razvoj i funkcioniranje.

6. Poremećaj hiperaktivnosti s deficitom pažnje (ADHD) - očituje se kroz simptome poput nepažnje, hiperaktivnosti i impulzivnosti. Ovi simptomi mogu utjecati na akademski uspjeh i socijalne odnose.
7. Poremećaji iz spektra autizma - često se dijagnosticiraju u ranijem djetinjstvu, neki simptomi mogu postati vidljiviji ili se intenzivirati u adolescenciji. To uključuje poteškoće u socijalnoj interakciji i komunikaciji te ograničene i ponavljajuće aktivnosti.
8. Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) - adolescenti koji su doživjeli traumatske događaje mogu razviti PTSP, što uključuje ponavljanje traume kroz uspomene i noćne more, izbjegavanje situacija koje podsjećaju na traumu i visoku razinu uzbuđenja.
9. Bipolarni poremećaj - može se manifestirati u adolescenciji s promjenama raspoloženja koje uključuju manične epizode i depresivne epizode.
10. Shizofrenija - može se početi manifestirati s simptomima kao što su halucinacije, deluzije i dezorganizirano mišljenje (9, 10).

Klasifikacija u odrasloj, dječjoj i adolescentnoj psihijatriji (prema MKB-10):

1. Organski, uključujući simptomatski mentalni poremećaj (F00 – F09), 2. Mentalni i ponašajni poremećaji zbog uporabe psihoaktivnih supstancija (F10 – F19), 3. Shizofrenija, shizotipni, i sumanutni poremećaji (F20 – F29), 4. Poremećaji raspoloženja (afekta) (F30 – F39), 5. Neurotski, povezani sa stresom, i somatoformni poremećaji (F40 – F48), 6. Ponašajni sindromi povezani sa psihološkim poremećajima i fizičkim (tjelesnim) čimbenicima (F50 – F59), 7. Poremećaji odrasle ličnosti i ponašanja (F60 – F69), 8. Intelektualne teškoće (mentalna retardacija) (F70 – F79), 9. Poremećaji psihološkog razvoja (F80 – F89), 10. Ponašajni i emocionalni poremećaji s početkom koji se obično pojavljuju u djetinjstvu i adolescenciji (F90 – F98) (9).

Odlike kliničke slike poremećaja u ponašanju mogu se pronaći u dijagnostičkim kriterijima

različitih poremećaja od mentalne retardacije i epilepsije, preko bipolarnog poremećaja i shizofrenije čime se još više komplicira postavljanje ispravne dijagnoze (10).

Podaci Svjetske zdravstvene organizacije pokazuju da 10 do 20% djece do osamnaeste godine ima neki poremećaj mentalnog zdravlja te da se u razdoblju djetinjstva i adolescencije razvije oko 50% psihijatrijskih bolesti. Najčešći poremećaji u dječjoj dobi su eksternalizirani poremećaji ponašanja, koji se odlikuju nedostatkom samokontrole, i internalizirani poremećaji koji obuhvaćaju anksiozne poremećaje i depresiju. Eksternalizirani poremećaji u ponašanju najčešće se odnose na poremećaj pažnje s/bez hiperaktivnosti (ADHD/ADD), ali se mogu odnositi i na specifične teškoće koje se javljaju samostalno ili u komorbiditetu, poput agresivnosti ili poremećaja u ponašanju. ADHD je neurorazvojni poremećaj čija učestalost varira od 3 do 5%, pa čak i do 8% populacije djece u SAD-u. Novije spoznaje potvrđuju da poremećaj pažnje s/bez hiperaktivnosti ne nestaje u adolescenciji, već može biti rizični faktor za razvoj daljnjih specifičnih teškoća, prvenstveno anksioznih poremećaja i depresije. Prevalencija dječje anksioznosti u populaciji varira od 4% do 8-9% i uključuje specifične fobije, školsku fobiju, separacijsku anksioznost, socijalnu anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj i opću anksioznost. Intenzivni strahovi karakteristični su za djecu nižih razreda osnovne škole. Iako većina njih spontano nestaje, kod dijela djece anksioznost postaje način općeg reagiranja i poprima oblik crte ličnosti, postajući time rizični faktor. Depresivnost u dječjoj dobi može biti tipična u smislu depresivne simptomatologije, ali može uključivati i emocionalnu agitiranost, prkošenje i agresivnost. Ono što posebno zabrinjava je povezanost depresije u dječjoj dobi s većom učestalošću pokušaja samoubojstva. Epidemiološki podaci govore o oko 5% učestalosti depresije u dječjoj dobi, dok je taj udio očekivano veći u adolescenciji i doseže do 20% adolescenata koji zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za depresiju. Za postavljanje dijagnoze važni su intenzitet, učestalost i trajanje simptoma;

ponašanje postaje simptom ako se pojavljuje često, traje duže vremensko razdoblje, javlja se u neobičnoj dobi i/ili uzrokuje značajne smetnje u funkcioniranju djeteta (12).

U istraživanju zastupljenosti psihičkih poremećaja na području grada Karlovca 2021. godine sudjelovalo je ukupno 104 djece i adolescenata. Od toga, 53,8% (N=56) su djeca osnovnoškolske dobi, dok je 46,2% (N=48) srednjoškolske dobi. Iz dobivenih rezultata vidljivo je da su u ukupnom uzorku najzastupljeniji mentalni poremećaji: poremećaj hiperaktivnosti i pažnje (ADHD) (38,5%), anksiozni poremećaji (33,7%), poremećaj pažnje (ADD) i depresija (14,4%). Promatrajući osnovnoškolski uzrast, daleko najzastupljeniji su ADHD (57,1%) i ADD (25%), uz anksiozne poremećaje (17,9%). Na uzrastu srednjoškolaca, najčešći su anksiozni poremećaji (52,1%), depresija (25%) i ADHD (16,7%). Kod srednjoškolaca detektirane su i akutne psihotične reakcije (12,5%) uslijed intoksikacije psihoaktivnim tvarima. Nadalje, rezultati pokazuju da su najviše zastupljene teškoće vezane uz prepoznavanje i izražavanje emocija (88,5%), teškoće u učenju (57,7%), loša slika o sebi (56,7%), obiteljski problemi (51,9%), problemi u ponašanju (51,0%) i prekomjerno korištenje interneta i digitalnih medija (39,4%). Kod osnovnoškolske djece najprisutniji su problemi u učenju (73,2%), ponašanju (69,6%) i prekomjernom korištenju interneta (50%), dok kod srednjoškolaca prevladava loša slika o sebi (70,8%), obiteljski problemi (64,6%) i sklonost perfekcionizmu (41,7%). Čak 22,9% srednjoškolaca i 3,6% osnovnoškolaca priznaje da konzumira marihuanu i/ili galaxy. Nezanemariv je i podatak o 10,4% pokušaja samoubojstva kod srednjoškolaca. Rezultati pokazuju slične trendove kao svjetski nalazi, što upućuje na nužnost jačanja preventivnih aktivnosti i ranog prepoznavanja, koje bi prvenstveno trebale biti usmjerene na stručne suradnike u školama i dječjim vrtićima (12).

## **2. Svrha rada**

Pregledom literature uočava se da se posljednjih godina sve češće istražuje uloga vitamina D kao potencijalnog čimbenika u patofiziologiji depresije, anksioznosti, psihotičnih poremećaja i ovisnosti, uglavnom na uzorcima odraslih osoba, dok je istraživanje u adolescenata još uvijek ograničeno. Pretpostavljene biološke veze između vitamina D i psihičkih poremećaja uključuju procese imunomodulacije, upale, stanične signalizacije, hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine, održavanja intracelularne homeostaze kalcija i monoaminske neurotransmisije.

Vrlo mali broj istraživanja proveden je na maloljetnicima s psihičkim poremećajima. Ipak, postoje rezultati koji ukazuju na povezanost depresivnosti i poremećaja ponašanja s deficitom vitamina D, kao i na povoljan učinak nadomjesne terapije vitaminom D.

U ovom radu naglasak je na prikazu dosadašnjih objavljenih podataka vezanih za ovu problematiku.



### **3. Vitamin D u etiologiji i liječenju psihičkih poremećaja**

#### **3.1. Regulacija važnih procesa u razvoju mozga i funkciji mozga vezana uz vitamin D i neuroprotektivna uloga vitamina D**

Postoje brojni biološki dokazi koji sugeriraju važnu ulogu vitamina D u razvoju i funkciji mozga. Međutim, izravni učinci nedostatka vitamina D na kogniciju i ponašanje kod ljudi i glodavaca čine se suptilnima, a prema trenutnim eksperimentalnim dokazima još uvijek ne zadovoljavaju u potpunosti uzročne kriterije (13). Istraživanja ukazuju da vitamin D utječe na ključne procese u ontogenezi mozga, uključujući elongaciju aksona, proizvodnju neurotrofina i sintezu neurotransmitera, te kako može doprinositi zaštiti neurona od nepovoljnih izloženosti (14). Dodavanje aktivnog hormonskog oblika vitamina D (1,25(OH)2D3) embrionalnim hipokampalnim eksplantacijskim kulturama rezultiralo je povećanjem izrastanja neurita i malim, ali značajnim povišenjem NGF-a (Nerve Growth Factor). Druga istraživanja s ergokalciferolom (vitamin D2) usmjerena su na poticanje regeneracije aksona nakon periferne denervacije. Prema starijim studijama, ergokalciferol je bio potentniji od kolekalciferola (vitamin D3) u podizanju razina vitamina D kod štakora. Ovi pokusi su pokazali povećanu aksonogenezu, širenje promjera aksona i veću funkcijsku obnovu aksona ako je ergokalciferol primijenjen odmah nakon lezijskog oštećenja (14).

Nove studije također pokazuju da 1,25(OH)2D3 može promovirati replikaciju neurita dopaminskih neurona tijekom razvoja. Zaključno, kao i drugi neurosteroidi, vitamin D potiče ekstenziju neurona, iako točni mehanizmi tog utjecaja još uvijek nisu potpuno razjašnjeni (14).

Postoje mnoge studije koje povezuju nisku razinu vitamina D s shizofrenijom, Alzheimerovom bolešću, demencijom i Parkinsonovom bolešću. Osnovni problem u istraživanjima vezanim uz utjecaj nedostatka vitamina D na funkciju mozga je teškoća u identificiranju izoliranog

nedostatka vitamina D, budući da često postoje i nedostaci drugih tvari, poput kalcija, koji također mogu radikalno utjecati na funkciju mozga i pojavu psihičkih bolesti (14).

Ukupna slika utjecaja vitamina D na kogniciju i dalje je nejasna. Na primjer, šest tjedana deficijencije vitamina D nije bilo dovoljno za izazivanje promjena u kognitivnim odgovorima kod štakora, iako je primijećen prerani odgovor koji je vjerojatno povezan s promjenom u vigilanciji (koncentrirana pažnja). Također, uočene su male promjene u sadržaju strijatalnih neurotransmitera, uključujući GABA, te promjene u metabolizmu dopamina. Duži periodi deficijencije vitamina D (6 do 12 mjeseci) povećali su proizvodnju reaktivnih kisikovih radikala u mozgu, ali to nije utjecalo na kogniciju. Blagi kognitivni deficiti pronađeni su u studijama na miševima s promijenjenim razinama glutamata i GABA-e (glavni ekscitatorni i inhibitorni neurotransmiter u mozgu). Dodavanje kolekalciferola (vitamina D<sub>3</sub>) u razinama 10 puta većim od normalnih dijetalnih razina dovelo je do povećanja kapaciteta memorije u jednoj studiji (14).

Nadalje, u studijama deficijencije vitamina D kod štakora zabilježen je povećani kortikosteroidni odgovor na stresne događaje i produženo vrijeme izbjegavanja. Specifično oštećenje povezano s deficijencijom vitamina D kod štakora uključuje smetnje u aversivnom prostornom učenju, a ova otkrića su u korelaciji s smetnjama povezivanja u regijama mozga koje su povezane s prostornom orijentacijom, uključujući hipokampus (14).

U vezi s Alzheimerovom bolešću, brojna istraživanja na miševima pokazala su da prehrana bogata vitaminom D ima neuroprotektivne učinke, smanjuje patologiju mozga i sprječava kognitivni pad povezan s Alzheimerovom bolešću. Ovi nalazi su potvrđeni prilikom dodavanja vitamina D u prehranu životinja. Slični rezultati zabilježeni su i pri akutnom izlaganju aktivnom hormonskom obliku vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), pri čemu je zapažena povećana eliminacija patoloških beta-amiloidnih proteina iz mozga. Modeli prehrane insuficijencije vitamina D pokazali su povećanu povezanost s patologijom mozga tipičnom za Alzheimerovu bolest (14).

Slični zaključci primijenjeni su i na Parkinsonovu bolest, gdje su genetski modeli i modeli bazirani na toksinima pokazali da akutno dodavanje aktivnog hormona vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) može ublažiti simptome. Ovaj učinak povezan je s povećanjem gustoće receptora za tirozin hidroksilazu, ograničavajući enzim u proizvodnji dopamina. Također, aktivni hormonski oblik vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) smanjuje oksidativna oštećenja uzrokovana radikalima kisika na modelima miševa (14).

Tri ključne komponente koje prirodno utječu na funkciju mozga su kalcij, reaktivne vrste kisika (ROS) i kortikosteron. Povećane razine ovih komponenti mogu nepovoljno utjecati na funkciju mozga i pridonijeti patološkim stanjima u slučaju kroničnog izlaganja. Sve ove komponente su pojačane u uvjetima deficijencije vitamina D, dok se njihovi negativni učinci smanjuju dodavanjem hormonski aktivnog oblika vitamina D ili dijetalnog kolekalciferola (14).

Kalcične promjene ključne su za normalnu funkciju neurona no bez odgovarajuće regulacije kalcij može biti neurotoksičan. Vitamin D regulira unos kalcija u ne-živčanim tkivima poput osteoblasta kroz izravnu regulaciju kalcijevih kanala. Proučavanja utjecaja vitamina D na neurone pokazala su da hormonski aktivni oblik vitamina D može blokirati unos kalcija, čime smanjuje ekspresiju L-tipa kalcijevih kanala u mezencefalnim i hipokampalnim neuronima. Suprotno tome, brzi i kratkoročni učinci vitamina D mogu povećati unos kalcija u kortikalne neurone, ovisno o aktivnosti L-tipa kalcijevih kanala. Daljnje studije o ne-genomskoj aktivnosti hormona vitamina D na kortikalne neurone pokazale su da fiziološke koncentracije vitamina D poboljšavaju unos kalcija samo u specifičnim skupinama neurona. Proučavanje ovog učinka moglo bi biti ključno za razumijevanje veza između genetskih varijanti i shizofrenije. Antioksidacijski potencijal vitamina D u različitim tkivima uključuje neurone i mozak. Nedavne studije pokazuju da nedostatak vitamina D povećava ROS i ekstracelularni kalcij u

mozgu, što dovodi do oštećenja u otpuštanju GABA i glutamata. Ovi deficiti normalizirani su kad je vitamin D ponovno uveden u prehranu (14).

Jedan od potencijalnih neuroprotektivnih mehanizama vitamina D je inhibicija proizvodnje dušikovog oksida (NO). Mikroglija, stanice odgovorne za proizvodnju upalnih medijatora u mozgu, može biti regulirana vitaminom D. Ranije studije sugeriraju da vitamin D može utjecati na upalu živčanog tkiva i aktivaciju mikroglije. Hormonski aktivan oblik vitamina D inhibira ekspresiju inducibilne sintetaze NO u mozgu štakora tijekom alergijskog encefalomijelitisa ili nakon intrakranijalne injekcije lipopolisaharida, što dovodi do smanjenja proizvodnje NO i pro-upalnih citokina u mikrogliji. Kasnije studije proučavaju molekularne mehanizme, uključujući povećanje proizvodnje CYP27B1 u mikrogliji, što dovodi do povećanja hormona vitamina D i smanjenja proizvodnje NO. Terapija s hormonski aktivnim oblikom vitamina D također smanjuje ROS potaknutu lipopolisaharidom. Proučavanje sinaptosoma iz štakora s deficijencijom vitamina D pokazalo je povećane ROS i veći unos kalcija, što je povećalo ekscitabilnost, dok su se ovi efekti normalizirali kad su dodani vitamini D. Mikroglija se čini ključnim predstavnikom za antioksidacijske reakcije vitamina D u mozgu (14).

Lučenje glukokortikoida, klasični endokrini odgovor na stres, može potaknuti atrofiju neurona i staničnu smrt pri produljenom izlaganju. Općenito, učinci hormonski aktivnog oblika vitamina D i glukokortikoida čine se međusobno antagonističkim, što uključuje i mozak. Povećanje deksametazona (kortikosteroida) uzrokuje smanjenje ekspresije enzima uključenih u sintezu i obrtaj vitamina D u hipokampusu i prefrontalnom korteksu. Ovaj antagonizam između vitamina D i kortikosteroida reflektira se na razini ponašanja; kronična izloženost kortizolu uzrokuje depresivne fenotipe kod životinja, dok se primjena vitamina D može ublažiti ili čak potpuno obrnuti ovaj učinak. Kod odraslih, vitamin D pozitivno utječe na depresivne bihevioralne fenotipe inducirane kroničnom primjenom kortikosteroida, a mehanizmi uključuju regulaciju

ekspresije glukokortikoidnih receptora u hipokampusu i obnavljanje razina dopamina u centrima nagrade u mozgu. Nedostatak vitamina D također utječe na maternalni stres kod miševa i nepovoljno utječe na majčinsku brigu, što može uzrokovati dugoročne promjene u odgovoru na stres kod potomstva (14).

### **3.2. Vitamin D i neurotrofični faktori**

Dobro su opisani pokusi koji istražuju utjecaj vitamina D na neurotrofne faktore NT-3, NT-4 i NGF. NGF je posebno važan za razvoj i preživljavanje hipokampalnih neurona. Smanjenje ekspresije VDR-a dovodi do odgovarajućeg smanjenja proizvodnje NGF-a u primarnim kortikalnim neuronima. Direktna primjena 1,25(OH)2D3 (hormonski aktivan oblik vitamina D) izravno u hipokampus odraslih štakora također je pokazala poticanje ekspresije NGF-a. S obzirom na njegovu ulogu u razvoju dopaminergičkih neurona i njihovo preživljavanje, istraživanja su fokusirana i na vitamin D te neurotrofične faktore specifične za dopaminergičke neurone, kao što su GDNF i BDNF, zbog njihove široke uloge u razvoju mozga i funkciji mozga odraslih osoba. Neuralne matične stanice izložene djelovanju 1,25(OH)2D3 pokazale su povećanu ekspresiju NT-3, BDNF i GDNF. Pokazalo se da pod utjecajem hormonskog oblika vitamina D kultivirani mezencefalični neuroni, koji sadrže većinu dopaminergičkih neurona mozga u razvoju, povećavaju ekspresiju GDNF-a te povećavaju broj stanica dopaminergičkih neurona (14).

Vitamin D izravno regulira transkripciju obaju receptora za GDNF. Hormonski aktivan oblik vitamina D potiskuje receptor GFRA1, ali ligandirani VDR se izravno veže na promotor proto-onkogene tirozin kinaze, receptor Ret (C-Ret), koji je drugi važan receptor za vitamin D, i posljedično dolazi do povećanja ekspresije C-Ret-a. Sukladno tome, odsutnost vitamina D u ženki štakora smanjila je ekspresiju C-Ret-a u razvoju mezencefalona mozga ploda. Mali broj istraživanja proučavao je utjecaj vitamina D na ove neurotrofične faktore u razvoju mozga. U jednoj studiji prikazano je kako je nedostatak vitamina D u štakora uzrokovao deficite NGF i

GDNF proteina u cijelom mozgu. Jedna od kasnijih studija pokazala je rano smanjenje BDNF-a i TGF-beta1 u mozgovima miševa koji su imali nedostatak vitamina D tijekom embrionalnog razvoja. U većini studija provedenih u posljednja dva desetljeća, gotovo je pravilo da hormonski aktivan oblik vitamina D povećava ekspresiju neurotrofičnih faktora, dok nedostatak ili odsutnost vitamina D u prehrani skotnih ženki miševa smanjuje ekspresiju ovih važnih neurotrofičnih faktora u neuronima i glija stanicama mozga u razvoju (14).

Biološki učinci 1,25-dihidroksivitamina D u središnjem živčanom sustavu uključuju biosintezu neurotrofičnih faktora i barem jednog enzima uključenog u sintezu neurotransmitera. 1,25(OH)2D3 također može inhibirati sintezu NO i povećati razine glutaciona, sugerirajući da je uloga hormona u detoksifikaciji moždanih puteva. Neuroprotektivni i imunomodulatorni učinci ovog hormona pokazali su potencijalnu vrijednost 1,25(OH)2D3 u liječenju tumora mozga (posebno glioma) na nekoliko eksperimentalnih modela. Ovi rezultati otkrivaju prethodno nepoznate uloge 1,25(OH)2D3 u funkciji mozga i predlažu moguća područja budućeg istraživanja (15).

### **3.3. Prevalencija deficijencije vitamina D**

Deficijencija vitamina D procjenjuje se da zahvaća otprilike 30% do 50% svjetske populacije, zbog čega se često naziva "tiha pandemija". (16) Najpouzdaniji indikator statusa vitamina D u organizmu je serumska koncentracija 25-hidroksi-vitamina D, dok hormonski aktivni oblik vitamina D nije adekvatan zbog kratkog poluvremena života i slabe povezanosti s unosom vitamina D. Ne postoji univerzalno prihvaćena referentna vrijednost za razine 25-hidroksi-vitamina D koja bi se mogla koristiti za definiranje deficijencije. Prema „The Institute of Medicine“, razine 25-hidroksi-vitamina D veće od 50 nmol/l smatraju se dovoljnim za 97,5% populacije, dok su razine između 30–50 nmol/l ili manje od 30 nmol/l povezane s rizikom od nedostatka ili deficijencije vitamina D (6). Ove referentne vrijednosti temelje se na

istraživanjima učinaka vitamina D na zdravlje kostiju, uključujući rahitis, osteomalaciju, apsorpciju kalcija i mineralni sadržaj kostiju. Prema globalnom konsenzusu, koji su potvrdila 11 međunarodnih znanstvenih društava, održavanje razina 25-hidroksi-vitamina D  $\geq 50$  nmol/l važno je za prevenciju pada razina vitamina D ispod 30 nmol/l, s obzirom na velike sezonske varijacije u razinama vitamina D. Također, „European Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition“ slaže se s ovim vrijednostima, dok „US Endocrine Society“ preporučuje razine 25-hidroksi-vitamina D veće od 75 nmol/l. Ova preporuka temelji se na istraživanjima koja su pokazala optimalne razine vitamina D potrebne za prevenciju prijeloma kostiju (osim kralježaka) i za adekvatnu apsorpciju kalcija iz probavnog sustava (6).

Nadalje, istraživanja su pokazala da različiti čimbenici mogu utjecati na status vitamina D i rizik od njegove deficijencije, uključujući zimske mjesece, ne bijelce, vrijeme provedeno na otvorenom tijekom ljeta, ženski spol, stariju dob i niži socioekonomski status (6).

**Tablica 1. – Podaci o prevalenciji nedostatka vitamina D u populaciji djece i adolescenata u zemljama Europe**

<u>REFERENCE</u>	<u>DRŽAVA</u>	<u>UZORAK</u>	<u>POSTOTAK DJECE I ADOLESCENATA SA SERUMSKIM KONCENTRACIJAMA 25 HIDROKSI-VITAMINA D MANJIM OD</u>	
			<u>&lt;25 nmol/l</u>	<u>&lt;50 nmol/l</u>
Akman et al.	Turska	N = 849; dob 1–16 godina; oba spola	nema podataka	8%
Andersen et al.	Danska, Finska, Irska, Poljska	N = 199; dob 12.6 ± 0.5 godina; samo djevojke	37%	92%
Andersen et al.	Danska	N = 37; dob 10.1–14.7 godina; samo djevojke; imigranti iz Pakistana	81%	95%
Grindulis et al.	Engleska	N = 124; dob 21–23 mjeseca; oba spola; imigranti iz Azije	40%	nema podataka
Guillemant et al.	Francuska	N = 54; dob 13.4–16.1 godina; samo mladići	ožujak 72%; rujan 1,9%	nema podataka
Lapatsanis et al.	Grčka	N = 178; dob 3–18 godina; oba spola	rujan 3-18 godina 0%; ožujak --- 3-14 godina	rujan --- 3-10 godina 15%, 11-14 godina 9,4%,

			13%, 11-14 godina 14%, 15-18 godina 47%	15-18 godina 21%
Lawson and Thomas	Engleska	N = 618; dob 2 godine; oba spola; imigranti iz Azije	20-34%	69-81%
Rodriguez-Rodriguez et al.	Španjolska	N = 102; dob 9–13 godina; oba spola	nema podataka	51%
Stellinga-Boelen et al.	Nizozemska	N = 112; dob 2–12 godina; oba spola; tražitelji azila porijeklom iz Afrike, Centralne Azije, ili Istočne Europe	nema podataka	42%
Nationally representative studies Bates et al.	Ujedinjeno Kraljevstvo	Studija "National Diet and Nutrition Survey"; N = 352; oba spola	4-10 godina djeca oba spola 6%; 11-18 godina mladići 17% i djevojke 15%	nema podataka
Nationally representative studies Lineisen et al.	Njemačka	Studija "German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents"; N = 10,015; oba spola	19%	63%

U Tablici 1. prikazani su podatci o prevalenciji nedostatka vitamina D kod djece i adolescenata u različitim europskim zemljama, uzimajući u obzir najnovija dostupna istraživanja (6).

Prema „HELENA“ studiji koja je procjenjivala status vitamina D u Europi, utvrđeno je da je 27,4% adolescenata koji su sudjelovali u studiji imalo razine 25 hidroksi-vitamina D manje od 50 nmol/l. Ova studija ističe i regionalne razlike u javnozdravstvenom značaju deficijencije vitamina D diljem Europe. Najniža razina 25 hidroksi-vitamina D, od 49,3 nmol/l, zabilježena je u njemačkoj regiji Dortmund, dok su srednje vrijednosti u Rimu, glavnom gradu Italije, bile značajno više – 70,0 nmol/l (6). U istom članku objavljeno je kako su istraživači, koristeći „MeSH“ tehnologiju i infrastrukturu, uspjeli pronaći i sastaviti listu meta-analiza i sistematskih prikaza. Pritom su se fokusirali na promatranje (presječne i longitudinalne studije) koje su se odnosile na mentalne poremećaje ili mentalne zdravstvene probleme u djece i adolescenata u kontekstu procjene statusa vitamina D. U istraživanju su isključene studije koje su bile primarno



povezane sa somatskim bolestima kao primarnom indikacijom, kao i bolesti s primarnim kognitivnim oštećenjima (6). U Tablici 2. prikazani su navedeni podatci.

**Tablica 2. – Podatci o povezanosti razine 25 hidroksi-vitamina D u erumu i mentalnog zdravlja djece i mladih – presječne studije (6)**

<u>STUDIJA</u>	<u>ZEMLJA</u>	<u>UZORAK</u>	<u>SERUMSKE KONCENTRACIJE 25 HIDROKSI-VITAMINA D (JEDINICE --- nmol/L)</u>	<u>POREMEĆAJI MENTALNOG ZDRAVLJA</u>	<u>GLAVNI ISHOD</u>
Meguid et al.	Egipt	N = 112; djeca; nepoznat udio muškog spola; 6.1 ± 1.8 godina	ispitanici s ASD - 71.3 ± 41.0; kontrola 100.3 ± 29.5	ASD	značajno niže razine 25 hidroksi-vitamina D u djece s ASD, nego u kontrole
Molloy et al.	USA	N = 140; djeca; muški spol	ispitanici s ASD - 49; kontrola 42.5	ASD	nema značajnih razlika između grupa u razinama 25 hidroksi-vitamina D
Adams et al.	USA	N = 99; djeca i adolescenti; 89% muški spol	ispitanici s ASD --- 74.8 ± 21; kontrola 71.5 ± 21	ASD, Aspergerov sindrom, PDD	nema značajnih razlika između grupa u razinama 25 hidroksi-vitamina D
Gracious et al.	USA	N = 104; adolescenti; 28% muški spol	nepoznate srednje serumske vrijednosti 25 hidroksi-vitamina D; 34% serumskih vrijednosti 25 hidroksi-vitamina D je <50 nmol/l	Teške psihičke bolesti	deficijencija vitamina D ima izrazito visoku prevalenciju kod teških psihičkih bolesti
Mostafa et al.	Saudijska Arabija	N = 80; djeca; 78,8% muški spol	ispitanici s ASD -46.3 ± 35; kontrola 82.5 ± 27.5; vitamin D deficijencija sa serumskim vrijednostima 25 hidroksi-vitamina D <25 nmol/l - 40% u grupi s ASD; 0% u kontrolnoj grupi	ASD	razina 25 hidroksi-vitamina D je niža u grupi s ASD
Naude et al.	Južna Afrika	N = 162; adolescenti; 42% muški spol	ispitanici s ASD - 55.0; kontrola 64.3; 25 hidroksi-vitamin D u serumu je <50 nmol/l u 49% s ASD, i u 42% bez ASD	Alkoholizam, poremećaji afekta, Shizofrenija djece u dobi od 6 – 18 g.	razina 25 hidroksi-vitamina D je značajno niža u grupi s ASD, i psihičkim poremećajima

Tostes et al.	Brazil	N = 48; djeca; muški spol 75%	ispitanici s ASD - $66.2 \pm 8.7$ ; kontrola $101.3 \pm 78.25$	ASD	razina 25 hidroksi-vitamina D je niža kod grupe s ASD
Bener et al.	Katar	N = 2662; djeca 11 godina; 72,4% muškog spola ima ADHD	ispitanici s ADHD - $41.5 \pm 19.1$ ; kontrola $58.8 \pm 22.5$ ; postotak sa serumskom deficijencijom 25 hidroksi-vitamina D $<25$ nmol/l, 20% s ADHD; 13% kontrola	ADHD	deficijencija i nedostatak 25 hidroksi-vitamina D je veća kod djece s ADHD
Neumeyer et al.	USA	N = 37; djeca i mlađi adolescenti; samo muški spol	ispitanici s ASD - $91.8 \pm 4.8$ ; kontrola $79.3 \pm 4.0$	ASD	razina 25 hidroksi-vitamina D je značajno niža kod dječaka s ASD
Neupane et al.	Nepal	N = 174; adolescenti i odrasli; 89% muški spol	44.0; serumska koncentracija vitamina D $< 50$ nmol/l - 64%	Alkoholizam, Velika depresivna epizoda	razina 25 hidroksi-vitamina D je snižena kod ASD, i kod još nekoliko sličnih poremećaja
Zhang et al.	USA	N = 67; djeca i adolescenti; 57% muški spol	prosjeak - $69.0 \pm 23.4$ ; serumski 25 hidroksi-vitamin D $<50$ nmol/l - 21%	Anksioznost, ASD, Poremećaji ponašanja	djeca sa psihijatrijskim poremećajima moguće imaju višu prevalenciju hipovitaminoze D
Bener et al.	Katar	N = 1260; djeca; 50% muški spol	ispitanici s ADHD - $42.0 \pm 19.6$ ; kontrola $55.5 \pm 22.5$ ; $<25$ nmol/l - 18,4% onih koji imaju ADHD	ADHD	serumska razina 25 hidroksi-vitamina D je uočena kao važan faktor povezan sa ADHD
Bener et al.	Katar	N = 508; djeca; 60% muški spol	ispitanici s ASD - $46.0 \pm 20.5$ ; kontrola - $54.0 \pm 21.0$ ; $<25$ nmol/l 14.2% s ASD	ASD	niže razine 25 hidroksi-vitamina D kod grupe s ASD
Goksugur et al.	Turska	N = 60; djeca; 43,3% muški spol; ADHD ima 66.7% muške djece	ispitanici s ADHD - $52.3 \pm 48.5$ ; kontrola $87.3 \pm 38.5$	ADHD	niže razine 25 hidroksi-vitamina D su povezane s ADHD u djetinjstvu i adolescenciji
Gong et al.	Kina	N = 96; djeca; 83.3% muški spol	ispitanici s ASD - $49.8 \pm 9.5$ ; kontrola $56.5 \pm 11.25$	ASD	srednje vrijednosti razine 25 hidroksi-vitamina D kod grupe s ASD su značajno niže; i što su niže to su simptomi bolesti teži

Kamal et al.	Katar	N = 2662; djeca i adolescenti; nepoznat udio muškog spola	ispitanici s ADHD - $41.5 \pm 19.5$ ; kontrola - $58.8 \pm 22.5$	ADHD	serumske vrijednosti 25 hidroksi-vitamina D kod grupe s ASD su značajno niže nego u zdrave djece
Kocovska et al.	Farski otoci	40 autizam, 40 usporedba, 62 braće i sestara, 77 roditelja; adolescenti 15-24 godine; 25 do 44% muški spol	ispitanici s ASD - 22.8; kontrola - 37.6; <50 nmol/l - 52.5% koji imaju ASD	ASD	značajno niže razine 25 hidroksi-vitamina D u djece s ASD, nego u njihovih zdravih roditelja, braće, i sestara
Li et al.	Kina	N = 247; djeca; 54.3% muški spol	median -55.5 nmol/l	Noćna enureza	simptomi noćne enureze su značajno smanjeni nakon povećanja koncentracije 25 hidroksi-vitamina D; jači simptomi pri nižim koncentracijama
Polak et al.	Novi Zeland	N = 615; mladi odrasli; 38% muški spol	sveukupno - $64.1 \pm 26.6$	Depresivne epizode	ispitanici s nižim razinama vitamina D su češće prijavljivali depresivne epizode, u odnosu na one s višim razinama vitamina D
Ugur et al.	Turska	N = 108; djeca; 87% muški spol	ispitanici s ASD - $62.8 \pm 28.2$ ; kontrola - $52.8 \pm 24.13$	ASD	razina 25 hidroksi-vitamina D nije se razlikovala između grupe s ASD, u odnosu prema grupi djece bez ASD
Ataie-Jafari et al.	Iran	N = 1095; adolescenti; udio muškog spola nepoznat	<25 nmol/l - 40% vrijednosti; 25-75 nmol/l - 39% vrijednosti	Psihički distres – ljutnja, anksioznost, slaba kvaliteta sna, depresija, zabrinutost	hipovitaminoza D je značajno povezana sa samoinicijativnim prijavljivanjem adolescenata za traženjem pomoći i psihičkim liječenjem
Fernell et al.	Švedska	N = 58 braće i sestara; djeca;	u djece Švedskog porijekla - $40.3 \pm 24.9$ ; porijekla ostale	ASD	djeca s ASD imaju značajno niže

		udio muškog spola 90%	Europske ne-Skandinavske zemlje $-31.9 \pm 24.9$ ; Istočne Azijske zemlje $-25.6 \pm 24.2$ ; Južne Amerike $-22.4 \pm 11.8$ ; Bliski Istok --- $11.5 \pm 7.1$ ; Somalija - $7.0 \pm 5.0$		razine 25 hidroksi-vitamina D u odnosu na kontrolnu grupu
Hashemzadeh et al.	Iran	N = 27; djeca; 85% muški spol	ispitanici s ASD - $13.0(9.6-19.5)$ ; kontrolna grupa - $12.0(4.9-13.2)$	ASD	nema značajne povezanosti razina 25 hidroksi- vitamina D --- grupe s ASD ne razlikuju se značajno u odnosu na kontrolne grupe
Saad et al.	Egipt	N = 222; nepoznat udio muškog spola	ispitanici s ASD - $45.1 \pm 21.9$ ; kontrola - $54.0 \pm 21$ ; <50 nmol/l - 30%	ASD	niže razine 25 hidroksi-vitamina D kod grupe s ASD prema kontroli; srednja razina 25 hidroski-vitamina D nije u vezi sa težinom komorbiditeta
Sharif et al.	Iran	N = 74; djeca; 55.4% muški spol	ispitanici s ADHD i <70 nmol/l -78.4%; 70–250 nmol/l i ispitanici s ADHD - 21.6%; 70–250 nmol/l i kontrola - 48.6%	ADHD	značajno niže razine 25 hidroksi-vitamina D kod grupe s ADHD
Feng et al.	Kina	N = 500; djeca; nepoznat udio muškog spola	nema podataka	ASD	značajno niže razine 25 hidroksi-vitamina D kod grupe s ASD prema kontrolnoj grupi; što su niže razine vitamina D, to su jači simptomi bolesti
Meyer et al.	Njemač ka	N = 6922; djeca i adolescenti; 50% muškog spola	ispitanici s ADHD - $41.0 \pm 20.5$ ; kontrola - $44.8 \pm 28.0$	ADHD	potvrđen benefiti činak vitamina D na ADHD, neovisno o dobi, spolu, i tjelesnoj težini

**Tablica 3. Podatci o povezanosti razine 25 hidroksi-vitamina D u serumu i mentalnog zdravlja djece i adolescenata – longitudinalne studije (6)**

<u>STUDIJA</u>	<u>ZEMLJA, DULJINA VREMENA PRAĆENJA("FOLLOW UP")</u>	<u>UZORAK (BROJ, SPOL, DOB)</u>	<u>SREDNJE SERUMSKE VRIJEDNOSTI 25-HIDROKSI VITAMINA D (JEDINICE - nmol/l); POSTOTAK DEFICIJENCIJE VITAMINA D</u>	<u>POREMEĆAJ MENTALNOG ZDRAVLJA</u>	<u>GLAVNI ISHOD</u>
Fernell et al.	Švedska, 4-7 godina	12 Švedskih majki, s djecom s ASD i 14 bez djeteta s ASD; 14 Somalskih majki s ASD i 17 bez djeteta s ASD; 4-7 godina, autizam, dob majki 32-36 godina	jesen - Somalske majke 19, Švedske majke 70, proljeće - Somalske majke 20, Švedske majke 55	ASD	obje grupe Somalskih majki(u Švedskoj) su imale značajno niže vrijednosti 25 hidroksi-vitamina D, u usporedbi s majkama Švedankama; razlika 25 hidroksi-vitamina D između majki Somalskog podrijetla s djetetom s autizmom, ili s djetetom bez autizma nije bila značajna
Tolppanen et al.	Ujedinjeno Kraljevstvo, kohorta po rođenju, 3 godine	N = 3198; djeca; ne zna se udio muškog spola	medijan 25 hidroksi-vitamina D3 - 55.5(43.5–68.6); medijan 25 hidroksi-vitamina D2 - 3.3(1.3–6.8); medijan ukupnog 25 hidroksi-vitamina D - 60.3(48.5–73.5); 28% su bile na početku s	PSIHOTIČNA EPIZODA SA 12,8 GODINA	više razine 25 hidroksi-vitamina D su bile povezane sa nižim rizikom psihotičnih epizoda

			nedovoljnim razinama 25 hidroksi-vitamina D (<50 nmol/l)		
Tolppanen et al.	Ujedinjeno Kraljevstvo, kohorta po rođenju, 2 godine	N = 2413-2666 (ovisno o mjeri ishoda); nepoznat udio muškog spola	medijan 25 hidroksi-vitamina D prilagođen dobu godine 61.9(49.9–74.9); nepoznat postotak po dobi	INCIDENTI BIHEVIORALNIH PROBLEMA SA SREDNJIM GODINAMA 11,7 GODINA	više razine 25 hidroksi-vitamina D3 su bile slabo povezane sa manjim rizikom prosocijalnih problema
Tolppanen et al.	Ujedinjeno Kraljevstvo, kohorta po rođenju, 3 godine	N = 2759, djeca, srednja vrijednost dobi 10.6 godina; N = 2759, srednje vrijednost dobi 13.8 godina	srednja prilagođena sezonska vrijednost 25 hidroksi-vitamina D3, i 25 hidroksi-vitamina D2 - 62.3 (61.8–62.8), i 3.3 (1.3–6.8)	SIMPTOMI DEPRESIJE	povezanost između koncentracije 25 hidroksi-vitamina D, i pojave depresije u djetinjstvu
Sullivan et al.	Ujedinjeno Kraljevstvo, kohorta po rođenju, 18 godina	N = 2047, trudnice; potomci = 1114, djevojčice 54%, mladi odrasli	srednji serumski 25 hidroksi-vitamin D - nema podataka; u trudnica - 25 hidroksi-vitamin D (>50 nmol/l) - 69%; 25 hidroksi-vitamin D (<27.5 nmol/l) - 4%	PSIHOZA	u 18 godina praćenja nema dokaza o udruženosti između koncentracija prenatalnog maternalnog 25 hidroksi-vitamina D, i iskustva psihotičnih epizoda
Whitehouse et al.	Australija, kohorta po rođenju, 5-8-14-17 godina "follow up"	N = 929; majke s djecom s ASD, i majke s djecom bez ASD; 406 potomaka(149 muški spol; 257 ženski spol)	58.0 nmol/l, sa standardnom devijacijom od 19.0 nmol/l	ASD	potomci majki sa sniženim razinama 25 hidroksi-vitamina D u serumu su imali povećan rizik za ADHD
Gustafsson et al.	Švedska, kohorta po rođenju, 5 do 17 godina	N = 202 (kasnije dijagnosticiran ADHD); N = 202 (usklađene kontrole);	ADHD medijan - 32.5 nmol/l; kontrole medijan - 33.8 nmol/l	ADHD	nema razlike u razinama vitamina D između djece koja su kasnije razvila ADHD

		djeca, 84.2% muški spol			i povezanih kontrola
Morales et al.	Španjolska, kohorta po rođenju, 4 do 5 godina	N = 1650 majki i djece; srednje godine majki 31.9 godina; srednje godine djece 4.8 godina	medijan 72.8 nmol/l(54.3–92.0); u prosjeku 19% deficijernih sa serumskim 25 hidroksi-vitaminom D <50 nmol/l; 33% sa serumskim 25 hidroksi-vitaminom D 50–74.9 nmol/l	ADHD	visoka razina 25 hidroksi-vitamina D3 u trudnoći je povezana s nižim rizikom razvoja simptoma nalik ADHD-u u djetinjstvu

Kako je vidljivo iz podataka navedenih u prethodnim dvjema tablicama, postoji povezanost između razina 25 hidroksi-vitamina D u serumu i pojave psihičkih bolesti. Niže razine 25 hidroksi-vitamina D (<50 nmol/l) povezane su s učestalošću pojave ASD-a, ADHD-a, psihotičnih epizoda i shizofrenije kod djece dobi od 5 do 18 godina, kao i s depresivnim epizodama i alkoholizmom. Potrebno je provesti daljnja specifična istraživanja kako bi se sa sigurnošću utvrdila uzročno-posljedična, a ne slučajna povezanost između razina vitamina D i pojavnosti psihičkih bolesti, te kako bi se utvrdilo je li vitamin D esencijalna supstanca za prevenciju psihičkih bolesti i je li njegova nedostatnost direktno povezana s nastankom psihičkih bolesti (6).

U nešto starijem istraživanj, proučavane su razine 25-hidroksi-vitamina D3, 1,25-dihidroksi-vitamina D3, kalcija, fosfata i paratireoidnog hormona kod 34 pacijenta sa shizofrenijom (44% ženskog spola, srednja dob  $38,9 \pm 2,1$  godina), 30 pacijenata s ovisnošću o alkoholu (16% ženskog spola, srednja dob  $48,7 \pm 2,2$  godine), 25 pacijenata s velikom depresivnom epizodom (56% ženskog spola, srednja dob  $57,66$  godina) i 31 zdrave kontrole. Samo su razine 25-hidroksi-vitamina D3 i 1,25-dihidroksi-vitamina D3 bile značajno niže u svim grupama psihijatrijskih pacijenata nego u zdravim kontrolama, dok to nije bilo slučaj s fosfatima, kalcijem i razinama paratireoidnog hormona. Značajne razlike u razinama vitamina D nisu se

mogle pronaći između triju psihijatrijskih grupa. Ova otkrića ne podržavaju ideju da je vitamin D specifično uključen u patofiziologiju depresije. Razlika između pacijenata i zdravih kontrola mogla bi biti povezana s različitim društvenim pozadinama, što može utjecati na prehrabene navike, primjerice izostanak određenih prehrabnih tvari (3).

### **3.4. Potreban unos vitamina D**

Serumske koncentracije 25-hidroksi-vitamina D izražene su u nanogramima po mililitru (ng/mL) i nanomolima po litri (nmol/L). Odnos mjernih jedinica je sljedeći: 1 ng/mL = 2,5 nmol/L, dok je obrnuto 1 nmol/L = 0,4 ng/mL. Cirkulirajući 1,25-dihidroksi-vitamin D, za razliku od 25-hidroksi-vitamina D, nije dobar pokazatelj vitamina D u organizmu jer ima kratko vrijeme poluživota koje se mjeri u satima (dok je vrijeme poluživota 25-hidroksi-vitamina D nekoliko dana). Razine 1,25-dihidroksi-vitamina D obično se ne smanjuju dok razine vitamina D ne postanu ozbiljno niske. Nakon prikupljanja dokumentacije o potrebama za vitaminom D, stručno povjerenstvo Odbora za hranu i prehranu (FNB, „Food and Nutrition Board“), na Nacionalnim akademijama znanosti, inženjerstva i medicine (NASEM, „National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine“), donijelo je zaključak da su ljudi koji u serumu imaju koncentracije 25-hidroksi-vitamina D manje od 12 ng/mL (odnosno manje od 30 nmol/L) u izravnom riziku od nedostatka vitamina D. Neki ljudi su potencijalno izloženi riziku učinaka nedostatka vitamina D pri koncentracijama od 30 do 50 nmol/L (12-20 ng/mL), dok su razine veće od 50 nmol/L (20 ng/mL) dovoljne za većinu ljudi. S druge strane, „Endocrine Society“ navodi da je za kliničku praksu potrebna koncentracija 25-hidroksi-vitamina D u serumu veća od 75 nmol/L (30 ng/mL) kako bi se postigao učinak vitamina D na kalcij, kosti, mišiće i metabolizam. Također, povjerenstvo FNB-a primijetilo je da serumske koncentracije veće od 125 nmol/L (50 ng/mL) mogu biti povezane s nuspojavama zbog prevelike količine vitamina D (2).



nmol/L	ng/mL	Zdravstveno stanje
<30	<12	može dovesti do rahitisa kod djece i dojenčadi te do osteomalacije kod odraslih
30 do <50	12 do <20	neadekvatno za zdravlje kostiju i cjelokupno zdravlje zdravih osoba
≥50	≥20	primjereno za zdravlje kostiju i cjelokupno zdravlje zdravih osoba
>125	>50	povezano s mogućim štetnim učincima, osobito pri >150 nmol/L (60 ng/mL)

*SLIKA 7. - UTJECAJ SERUMSKIH KONCENTRACIJA 25 HIDROKSI-VITAMINA NA ZDRAVLJE (8)*

dob	muškarci	žene	trudnoća	dojenje
0-12 mjeseci	10 mcg (400 IU)	10 mcg (400 IU)		
1-13 godina	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
14-18 godina	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
19-50 godina	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
51-70 godina	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
>70 godina	20 mcg (800 IU)	20 mcg (800 IU)		

*SLIKA 8. - PREPORUČENI DNEVNI UNOS VITAMINA D (8)*

Sve zemlje svijeta nemaju iste smjernice za odgovarajući unos vitamina D. U vezi s tim, prema „Endocrine Society“, za razliku od podataka prikazanih na prethodnoj slici, preporučuje se održavanje razine serumskog 25-hidroksi-vitamina D iznad 75 nmol/L (30 ng/mL). Odraslim osobama potrebno je barem 37,5 do 50 mcg (1500–2000 IU) dnevno vitamina D, dok djeca i adolescenti trebaju minimalno 25 mcg (1000 IU) dnevno. Nadalje, Vlada Ujedinjenog

Kraljevstva preporučuje unos od 10 mcg (400 IU) na dan za sve svoje građane dobi od 4 godine i više (2).

### **3.5. Deficijencija vitamina D i psihotične karakteristike kod mentalno oboljelih adolescenata**

Za više od 90% tinejdžera Afroamerikanaca i 55% svih tinejdžera koji žive na Istočnoj obali Sjedinjenih Američkih Država pronađeno je da imaju snižene razine vitamina D. Faktori koji doprinose sniženoj razini vitamina D uključuju smanjenu izloženost sunčevoj svjetlosti, nedostatan dijetalni unos i pripadnost rasama s tamnijom bojom kože. Prema NHANES istraživanju (The National Health and Nutritional Examination Survey), u SAD-u je prosječna prevalencija insuficijencije vitamina D u adolescenata 61%, s 9% deficijencije vitamina D (18). Vitamin D ima neuroprotektivno djelovanje na hipokampalne stanice, regulira kalcijске ionske kanale i aktivira PKC i MAPK puteve (18).

Prema Finskoj kohortnoj studiji spomenutoj u ovom članku, kod pojedinaca koji su prenatalno i kao novorođenčad dobivali vitamin D kao dodatak prehrani, pronađen je sniženi rizik za nastanak shizofrenije u odrasloj dobi. Niske razine vitamina D povezane su s velikim depresivnim epizodama, premenstrualnim promjenama raspoloženja kod žena, poremećajima raspoloženja i kognitivnim oštećenjem u starijoj odrasloj dobi. Dvije randomizirane kontrolne studije pokazale su da povišene razine vitamina D poboljšavaju depresiju. Prva studija proučavala je fototerapiju u usporedbi s dodavanjem suplemenata vitamina D za liječenje sezonskog afektivnog poremećaja, i pronađeno je da vitamin D ima pozitivan utjecaj na liječenje poremećaja kroz mjesec dana od početka suplementacije ili fototerapije. Još jedna randomizirana kontrolna studija pokazala je da preuhranjeni i pretili pojedinci imaju veći rizik za niske razine vitamina D, te da je pronađena veća učestalost depresije uz snižene razine

vitamina D, dok je dodavanje suplemenata rezultiralo značajnim poboljšanjem depresivnih simptoma nakon godinu dana primjene terapije (18). U ovom istraživanju, 33,7% adolescenata utvrđeni su kao vitamin D deficijentni (<20 ng/ml), dok je dodatnih 38,4% bilo vitamin D insuficijentno (20–30 ng/ml). Od ispitanika s vitamin D deficijencijom, 40% je imalo psihotične karakteristike, u usporedbi sa samo 16% uzorka koji nije bio vitamin D deficijentni ( $p < 0,007$ ). Pojedinci s vitamin D deficijencijom imali su 3,5 puta veću vjerojatnost psihotičnih značajki. U skupini s normalnim statusom vitamina D, 79% nije imalo psihotične epizode (18). Adolescenti s psihotičnim značajkama imali su značajno niže razine vitamina D (20,4 ng/ml naspram 24,7 ng/ml;  $p = 0,04$ ). Povezanost između deficijencije vitamina D i psihotičnih epizoda bila je značajna (18).

U radu Tsiglopoulos i sur. istraživala se povezanost između vitamina D i simptoma (pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma, ukupne i generalne psihopatologije, kognitivnih i depresivnih simptoma) kod osoba s psihotičnim poremećajima. Identificirano je 1040 članaka, od kojih je 29 bilo primjenjivo za uključivanje u studiju — 26 opservacijskih studija i 3 randomizirana ispitivanja. Pet studija uključivalo je osobe s prvom epizodom psihoze, dok je 24 studije uključivalo osobe s dugotrajnom psihozom. Većina opservacijskih studija pronašla je da je vitamin D inverzno povezan s negativnim simptomima (57%), pozitivno povezan s kognitivnom izvedbom (63%), bez značajne povezanosti s pozitivnim simptomima (68%), ukupnom psihopatologijom (64%), generalnom psihopatologijom (57%) ili depresivnim simptomima (64%). Randomizirana kontrolna ispitivanja ukazala su da vitamin D suplementacija poboljšava kognitivnu izvedbu (1/1) i, u nekim slučajevima, smanjuje ukupnu psihopatologiju (1/2), generalnu psihopatologiju (1/2) i negativne simptome (1/3), ali nije imala utjecaja na pozitivne (3/3) ili depresivne simptome (3/3). Ova studija pokazuje da su niske razine vitamina D inverzno povezane s težim kliničkim simptomima kod nekih, ali ne svih

ispitanika s psihozom. Ova otkrića nalažu daljnje istraživanje, posebno u pogledu kognitivne izvedbe i negativnih simptoma (19).

Coentre i sur. su u svom radu usporedili razine vitamina D u pacijenata koji su doživjeli prvu psihotičnu epizodu (33 pacijenta) i pacijente sa ponavljajućim psihotičnim epizodama (33 pacijenta). Pacijenti su bili u dobi od 18 do 45 godina, a prisutne su bile i smetnje iz kruga poremećaja raspoloženja. Depresija je ocijenjena pomoću Beckovog inventara depresije (BDI), analizirani su pozitivni i negativni psihotični simptomi te opća psihopatologija. Pacijenti iz prve skupine imali su niske razine 25-hidroksivitamina D ( $18,16 \pm 7,48$  ng/mL), bez značajnih razlika u odnosu na pacijente s višestrukim kroničnim epizodama psihoza. Niska razina 25-hidroksivitamina D bila je značajno povezana s visokom težinom depresivnih simptoma, negativnih simptoma i opće psihopatologije kod pacijenata s prvom psihotičnom epizodom. Kod ponavljajućih psihotičnih epizoda otkrivene su inverzne povezanosti između opće psihopatologije i razine vitamina D koje su bile statistički značajne ( $p=0,027$ ). Potrebna su daljnja istraživanja povezanosti između vitamina D i shizofrenije, koristeći kontrolnu grupu zdravih osoba i pokušavajući otkriti moguće uzroke povezanosti između vitamina D i psihijatrijskih simptoma (20).

### **3.6. Vitamin D suplementacija i terapijski ishodi kod pacijenata s depresijom**

Depresija uzrokuje značajne zdravstvene probleme i često je prisutna zajedno s drugim iscrpljujućim kroničnim bolestima. Procjenjuje se da u Europskoj populaciji 12-mjesečni rizik za nastanak depresije iznosi 6,9%, što dovodi do brojnih zdravstvenih i ekonomskih posljedica. Za liječenje pacijenata s ovakvim stanjem smjernice preporučuju psihoterapiju, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, ili inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Oko 50% pacijenata ne odgovara na prvu liniju terapije antidepresivima, zbog

čega se primjenjuje druga linija terapije, nakon čega ostaje oko 20% pacijenata koji ne reagiraju na liječenje. Schneider i suradnici sugeriraju niske razine vitamina D mogu biti uključene u patogenezu depresije. Epidemiološke studije pokazuju da je vitamin D deficijencija povezana s 8-14% povećanim rizikom od depresije. Među pacijentima s prekomjernom tjelesnom težinom, dnevna doza vitamina D od 70–140 µg činila se učinkovita u poboljšanju simptoma depresije u usporedbi s placebo. Ipak, naknadne meta-analize nisu potvrdile ovo otkriće. Većina studija provedena je kod pacijenata s niskim razinama vitamina D i bez depresije. Stoga je potrebno provesti dodatna istraživanja s pacijentima s depresijom i niskim razinama vitamina D. Vitamin D može imati potencijalne pozitivne učinke na terapiju pacijenata s depresijom, posebno tijekom zime kada su razine niske. Randomizirana dvostruko slijepa studija koja je pratila razine depresije nakon dodavanja vitamina D u prehranu bolesnika s depresijom nije pokazala značajno smanjenje depresije u razdoblju od 3 do 6 mjeseci (21). Rezultati ove studije slični su prethodnim meta-analizama, koje također nisu pokazale značajan utjecaj vitamina D na depresiju (21).

Analize su pokazale da je razina vitamina D kod zdravih osoba bila značajno viša nego kod osoba koje su imale shizofreniju ili depresiju, dok se razina vitamina D nije značajno razlikovala između depresivnih i shizofrenih pacijenata. Ostale varijable koje su mogle biti zbunjujuće i koje su bile značajno različite između grupa također su razmatrane. Te varijable uključivale su spol, povijest psihijatrijske hospitalizacije, prethodnu medicinsku povijest, povijest korištenja psihoaktivnih supstanci, razinu edukacije, bračno stanje, socioekonomski status i zaposlenost. U jednom modelu razine vitamina D smatrane su zavisnom varijablom, pri čemu se razmatrao učinak pojedinih skupina pacijenata na razine vitamina D. Međutim, pronađeno je da su se neki socijalni faktori razlikovali između skupine psihijatrijskih pacijenata i skupine ne-psihijatrijskih pacijenata. Stoga je predloženo da bi razlike u serumskim razinama vitamina D mogle biti povezane s socijalnim i osobnim pozadinama, poput malnutricije,

nedovoljne prehrane i nedovoljne izloženosti suncu, uz veću prevalenciju osteoporoze kod psihijatrijskih pacijenata. Kada su se navedene varijable uzele u obzir kao kovarijacije, dobivene su značajne razlike između zdravih osoba i psihijatrijskih pacijenata, dok razlika između dviju psihijatrijskih grupa (shizofrenih pacijenata i onih s depresijom) nije bila značajna. Iz toga proizlazi da je deficijencija vitamina D mogući zajednički nalaz u različitim psihijatrijskim poremećajima (22).

Neke studije pokazuju da vitamin B12 deficijencija ili insuficijencija, kao i povišene razine homocisteina, mogu pridonijeti etiopatogenezi depresije. Depresija kod djece i adolescenata povezana je s interakcijama okolišnih i genetskih faktora. Homocistein, vitamin B12 i folati povezani su s psihijatrijskim poremećajima, uključujući depresiju u odrasloj dobi. Trenutno nema dovoljno studija u literaturi koje istražuju ove parametre kod djece s depresijom. Niske razine vitamina B12 i vitamina D, kao i povišene razine homocisteina, mogu igrati ulogu u patogenezi depresije kod djece i adolescenata. Stoga se preporučuje praćenje razina vitamina B12, folata, homocisteina i razina vitamina D kod djece i adolescenata s depresijom (23). Utvrđeno je da niske razine vitamina D kod 54 depresivna pacijenta koreliraju s lošijim osjećanjem. Dodatak vitamina D i suplementacija kod deficijencije vitamina D poboljšali su simptome depresije (24).

Povezanost između deficijencije vitamina D i depresije u posljednje je vrijeme postala predmet intenzivnijeg istraživanja, što je dovelo do kontroverznih otkrića. Studija je provedena kako bi se ispitale posljedice dvije doze vitamina D (150.000 IU i 300.000 IU) na poboljšanje depresije kod pacijenata s deficijencijom vitamina D. Ova klinička studija provedena je 2011. i 2012. godine u Iranu. Ukupno 120 pacijenata s deficijencijom vitamina D i potvrđenom depresijom primilo je jednu dozu od 300.000 IU ili 150.000 IU vitamina D, dok su pacijenti kontrolne skupine primali placebo. Tri mjeseca nakon intervencije, mjerene su razine depresije, te

serumske razine vitamina D, kalcija, fosfora i parathormona. Medijan serumskih razina vitamina D nakon intervencije bio je 60,2 nmol/L u grupi koja je primila 300.000 IU, 54,6 nmol/L u grupi koja je primila 150.000 IU, i 28,2 nmol/L u grupi koja nije primila injekciju (rezultati  $p < 0,001$ ). Postotak deficijencije vitamina D nakon intervencije bio je 18% u grupi koja je primila 300.000 IU, 20% u grupi koja je primila 150.000 IU, i 91,2% u grupi bez injekcije. Srednje serumske razine kalcija statistički su značajno porasle u dvije testne grupe koje su primale vitamin D. Značajna razlika u rezultatima ispitivanja depresije uočena je samo između grupe koja je primila injekciju od 300.000 IU i grupe koja nije primila injekciju ( $p = 0,003$ ). Rezultati studije pokazali su da je nadoknada vitamina D poboljšala depresivno stanje, te da je injekcija doze od 300.000 IU bila sigurnija i učinkovitija u usporedbi s dozom od 150.000 IU (25).

U studiji Alghamdi i sur. također je postavljena hipoteza da su niske razine vitamina D povezane s patofiziologijom velike depresivne epizode. Pratili su 62 pacijenta (muškarce i žene) kojima je dijagnosticirana velika depresivna epizoda. Pacijenti su randomizirani u dvije grupe: prva grupa (49 pacijenata) primala je suplementaciju vitamina D u obliku kolekalciferola (vitamin D3) u dozi od 50.000 IU kroz 3 mjeseca, uz standardnu farmakološku terapiju i psihološku pomoć; dok je druga grupa (13 pacijenata) primala samo standardnu terapiju i psihološku pomoć, bez suplementacije vitamina D kroz 3 mjeseca. Razine težine simptoma velike depresivne epizode procjenjivane su pomoću BDI, serumske razine vitamina D3 i serotonina određivane su kod svih pacijenata. Rezultati su pokazali značajne razlike među spolovima: kod žena je došlo do značajnijeg poboljšanja depresivnih simptoma nakon 3 mjeseca suplementacije vitamina D. Žene s umjerenom, teškom i ekstremnom depresijom imale su značajno povoljnije rezultate (niže BDI) nakon terapije vitaminom D ( $p < 0,05$ ). Kod muškaraca, samo su oni s dijagnosticiranom teškom depresijom pokazali značajno poboljšanje ( $p < 0,05$ ). Također, razine serotonina značajno su se povećale nakon suplementacije vitamina

D, i kod muškaraca i kod žena. Nisu zabilježene značajne promjene u ostalim biokemijskim parametrima među dvjema grupama. Rezultati ove studije upućuju na to da suplementacija vitamina D može umanjiti simptome velike depresivne epizode, posebice kod žena, preko mehanizma ovisnih o serotoninu (26).

U istraživanju Khoraminy i sur. 40 pacijenata završilo je studiju. Analize su pokazale da se težina simptoma depresije mjerena BDI upitnikom značajno smanjila nakon primjene vitamina D i fluoksetina u odnosu na primjenu samo fluoksetina, već četiri tjedna nakon početka liječenja (27). Međutim, studija na uzorku od 113 769 pacijenata i 208 811 kontrolnih ispitanika je pokazala da ne postoji povezanost između razina vitamina D i depresije (29).

### **3.7. Manjak vitamina D uvjetuje kasniji razvoj Parkinsonove bolesti, kognitivnih poremećaja i demencije**

Smanjena ukupna razina vitamina D pronađena je kod većine bolesnika s Parkinsonovom bolešću, a pacijenti s niskim vrijednostima vitamina D imaju lošije rezultate u mjerenju motornih i kognitivnih funkcija. Niže razine vitamina D dovode do učestalijih padova i ubrzane progresije bolesti. Poremećaj metabolizma vitamina D može biti prisutan i na razini receptora; genomskim analizama otkriveno je da postoji statistički značajna učestalost FokI C polimorfizama u VDR-u kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Dodatak vitamina D u terapiju zasad se pokazao uspješnim, posebno kod ne-motoričkih simptoma Parkinsonove bolesti i kod bolesnika s polimorfizmom receptora. Kao što je već spomenuto, vitamin D ima bitnu ulogu u regulaciji izražaja faktora rasta u središnjem živčanom sustavu, koji su važni za kognitivni razvoj i funkcioniranje. Dosadašnje studije na većem broju starijih osoba pokazale su da populacije s manjkom vitamina D imaju veći rizik od razvoja kognitivnih poteškoća i demencije. Rizik od razvoja demencije najveći je kod težih nedostataka vitamina D (<10



ng/mL), u odnosu na umjereni manjak vitamina D (10–20 ng/mL). Nadalje, nije samo rizik od demencije veći, već je i manjak vitamina D povezan sa slabijim kognitivnim funkcijama, posebno vidnim pamćenjem i izvršnim funkcijama. Intervencijske studije u ovom polju daju obećavajuće rezultate. Pokazano je da su bolesnici koji su uzimali memantin i vitamin D tijekom šest mjeseci imali bolje rezultate u kognitivnim testovima nego bolesnici koji su uzimali samo vitamin D ili samo memantin. Uzimanje vitamina D tijekom dvanaest mjeseci pokazalo je smanjenje biomarkera Alzheimerove demencije, kao i poboljšanje kognitivnog funkcioniranja (30).

### **3.8. Terapija deficita vitamina D**

U ljudi je glavni izvor vitamina D njegova sinteza u koži pod utjecajem izlaganja sunčevom svjetlu. Najbogatiji prirodni izvori vitamina D<sub>3</sub> u hrani su ulja jetre bakalara i drugih masnih riba, poput tune, srdela, skuše, bakalara, lososa, kao i plodovi mora (masne ribe i riblja ulja osiguravaju 15-25% ukupnog unosa). Ostali izvori uključuju shiitake gljive, jetru i žumanjak jajeta (osiguravaju 11-13% ukupnog unosa). Studije objavljene u „Journal of Infection and Public Health“ pokazale su da suplementacija vitaminom D može imati protektivna svojstva protiv respiratornih infekcija. Preporučuje se konzumacija 25-50 µg dnevno, bez izraženih nuspojava. Preporuka „Britanske službe za javno zdravstvo“, koja se odnosi na cjelokupno stanovništvo, a posebno na osobe u izolaciji, upućuje na dnevnu primjenu 10 µg ili 400 IU vitamina D. Preporuka je izdana za cijelu populaciju, a ne samo za rizične skupine, temelji se na činjenici da boravak u zatvorenom može povećati rizik od razvoja nedostatka vitamina D. Prema „Hrvatskim smjernicama“, osobama starije dobi preporučuje se veći dnevni unos, u količini od 800 IU (20 µg), dok se kod potvrđenog deficita primjenjuju povećane doze, pod nadzorom liječnika i u ograničenom vremenskom razdoblju. „Europska agencija za sigurnost

hrane“ (EFSA) preporučuje unos od 600 IU dnevno za zdrave osobe, dok se kao maksimalno dopušteni dnevni unos za zdrave osobe navodi 4000 IU dnevno. Učestalost nedostatka vitamina D u dojenčadi i maloj djeci u Europi kreće se od 10 do 30%, što ukazuje da endogena sinteza vitamina D u koži ne može nadoknaditi nedovoljan unos prehranom i dodacima prehrani. Uvriježena pedijatrijska nacionalna profilaktička mjera u Republici Hrvatskoj je primjena 400 IU (10 $\mu$ g) dnevno za svu dojenčad tijekom prve godine života. Prema preporukama „Europskog pedijatrijskog društva za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu“, djeca koja se ne izlažu suncu i provode većinu vremena u zatvorenom smatraju se rizičnom skupinom za nedostatak vitamina D, a nakon prve godine preporučuje im se dnevni unos od 600 IU (15  $\mu$ g) vitamina D. Istraživanja pokazuju da visoki status vitamina D može pomoći u smanjenju rizika od virusnih epidemija te održati imunitet, snagu mišića i gustoću kostiju, dok se niske koncentracije vitamina D povezuju s malignim, kardiovaskularnim, autoimunim i neurološkim bolestima, te kroničnim respiratornim bolestima, dijabetesom i hipertenzijom. Upravo su ove bolesti povezane s najvećim brojem smrtnih ishoda među oboljelima od COVID-19. Stoga je važno educirati stanovništvo o snazi vitamina D, suplementaciji i praćenju koncentracije vitamina D u krvi različitih ugroženih populacijskih skupina. Preporuke za unos i nadomjesno liječenje vitamina D, prema stranicama „Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo“, bile bi: 1. izlazak i aktivnosti na otvorenom, 2. redovita tjelovježba, 3. odgovarajuća, pravilna i uravnotežena prehrana, i 4. od listopada konzumirati dodatke prehrani s vitaminom D u dozi od 20  $\mu$ g dnevno ili više (31).

#### 4. Rasprava

Ovaj pregledni rad sintetizira postojeća znanja i istraživanja o vitaminu D, njegovoj povezanosti i utjecaju na psihičke bolesti, te o mogućem liječenju psihičkih poremećaja, s posebnim naglaskom na adolescentnu populaciju. Smatra se da snižene razine vitamina D utječu na središnji živčani sustav, patologiju središnjeg živčanog sustava, neurološke i psihičke poremećaje.

Postoji povezanost između razina 25-hidroksi-vitamina D u serumu i pojave psihičkih bolesti. Niže razine 25-hidroksi-vitamina D (<50 nmol/L) povezane su s učestalijom pojavom autističnog spektra, ADHD-a, psihotičnih epizoda, shizofrenije, depresivnih epizoda i alkoholizma. Trebalo bi provesti daljnja specifična istraživanja kako bi se sa sigurnošću utvrdila uzročno-posljedična, a ne slučajna povezanost između razina vitamina D i pojavnosti psihičkih bolesti, odnosno utvrditi je li vitamin D esencijalna supstanca za prevenciju psihičkih bolesti te je li njegova nedostatnost izravno povezana s nastankom tih bolesti (32-34).

U drugoj randomiziranoj dvostruko slijepoj studiji, prilikom dodavanja vitamina D u prehranu bolesnika s depresijom, nije pronađeno značajno smanjenje depresije u periodu od 3 do 6 mjeseci. No, zabilježeno je smanjenje na zbroju upravo depresivnih simptoma. (35, 36).

Analize su pokazale da je razina vitamina D kod zdravih osoba bila značajno viša nego kod osoba s shizofrenijom ili depresijom, te da se nije značajno razlikovala između depresivnih i shizofrenih pacijenata (36).

Opsežna istraživanja u posljednjih nekoliko desetljeća pokazala su kritičnu ulogu nedostatne i slabe prehrane u depresiji i anksioznim poremećajima. Nekoliko studija također je indiciralo da bi vitamin D mogao biti odlučujući u ekspresiji gena neurotrofičnih faktora, koji posljedično stimuliraju neurogenezu i promoviraju antioksidacijski učinak u neuronima, štiteći ih od

oksidacijskih degenerativnih procesa. Također, vitamin D je esencijalan koenzim u sintezi monoamina kao što su noradrenalin i dopamin. Ovi podaci indiciraju ulogu vitamina D kao kritičnog neurosteroidnog hormona uključenog u brojne procese u mozgu, uključujući neuroplastičnost, neuroimunomodulaciju i razvoj mozga, koji bi mogli imati utjecaj na regulaciju raspoloženja. Druga važna funkcija vitamina D je da interferira sa sintezom serotonina preko ekspresije triptofan hidrolaze 1 i triptofan hidrolaze 2. Vitamin D bi stoga mogao prevenirati depresiju mehanizmom održavanja normalnih razina serotonina (29, 37, 38).

Studije na životinjama pokazale su da genetička ablacija vitamina D receptora u miševima može biti povezana s promijenjenim emocionalnim ponašanjem i povećanim anksioznim simptomima. Postoji jasna povezanost između niskih razina vitamina D i simptoma anksioznosti. Zaključak studije je da bi suplementacija vitamina D mogla poboljšati simptome anksioznosti (39).

Temeljem nalaza dosadašnjih istraživanja ne mogu se sa sigurnošću potvrditi niti do kraja objasniti uzročno -posljedične veze između deficita vitamina D i pojave psihičkih smetnji u adolescenata. Isto se može zaključiti i za odraslu populaciju. Nedostatna su istraživanja koja bi definitivno potvrdila terapijske učinke vitamina D. Usprkos tome, uzimajući u obzir transformacijsku moć adolescencije, velika je uloga normalnih razina vitamina D za psihičko zdravlje cijele populacije.

## 5. Zaključak

Vitamin D je jedna od esencijalnih tvari u prehrani ljudi. Vitamin D očigledno ima važne uloge u ljudskom tijelu, uključujući mozak i živčani sustav. Nedostatak vitamina D, zajedno s nedostatkom drugih prehranbenih tvari, dovodi živčani sustav u disbalans, stvara predispoziciju za nastanak i razvoj psihičkih poremećaja, koji se mogu manifestirati u različitim oblicima — psihotičnih, depresivnih i anksioznih poremećaja, ovisnosti, poremećaj iz autističnog spektra, ADHD, poremećaji ponašanja te u odraslih demencije i Parkinsonova bolest.

Nedostatak vitamina D je izravno povezan s poremećenim lučenjem faktora rasta živčanih stanica i neurotransmitera u mozgu (dopamin, serotonin, noradrenalin, GABA, glutamat) - što ukazuje na biokemijski poremećaj živčanog sustava. Nadalje, nedostatak vitamina D kod psihijatrijskih pacijenata treba razmotriti i u širem kontekstu, primjenjujući holistički pristup i osnovne principe bihevioralne terapije. Važnost je na korekciji nutritivnih nedostataka zbog neodgovarajuće prehrane.

Javna zdravstvena djelovanja i zaštita na primarnoj razini (npr. obiteljska medicina) trebaju biti prioritet, s obzirom na troškove hospitalizacije i medikamentoznog liječenja, te kako bi se postigla bolja slika psihičkog zdravlja društva u cjelini.

Svaka osoba u bilo kojem trenutku života može doživjeti psihičku bolest, psihičku nestabilnost ili poremećaj ponašanja. Stoga, trebalo bi prvo mijenjati osnovne navike i najvažnije aspekte života, stabilizirati ih i održavati.

## 6. Sažetak

Vitamin D se putem krvi doprema u jetru, gdje se na C25 poziciju molekule vitamina D dodaje hidroksidna (OH) grupa, stvarajući 25-hidroksi vitamin D3, izravni prekursor za aktivni vitamin D. Serumska razina 25-hidroksi vitamina D najpouzdaniji je pokazatelj statusa vitamina D u serumu. Vitamin D ima neuroprotektivne učinke na hipokampalne stanice mozga, regulira kalcijske ionske kanale i aktivira PKC i MAPK putove. Kod značajnog broja djece i adolescenata u Europi može se očekivati deficijencija vitamina D. Uzroci nedostatka vitamina D uključuju smanjenu izloženost sunčevoj svjetlosti, neadekvatnu prehranu, poremećenu fotosintezu u koži, poremećenu apsorpciju u crijevima, bolesti jetre i/ili bubrega, otpornost na biološke učinke 1,25-dihidroksi vitamina D, pojačanu inaktivaciju metabolita vitamina D. Prema hrvatskim smjernicama od 2021.godine preporučuje se održavanje serumskog 25-hidroksi vitamina D iznad 75 nmol/L (30 ng/mL); odraslima je potrebno 37,5 do 50 mcg (1500–2000 IU) vitamina D dnevno; djeca i adolescenti trebaju 25 mcg (1000 IU) dnevno. Niske razine vitamina D povezane su s psihičkim poremećajima: poremećajima raspoloženja, anksioznim poremećajima, ADHD-om, pervazivim razvojnim poremećajem, ovisnosti o alkoholu i drugim ovisnostima, psihotičnim poremećajima te kognitivnim oštećenjima u starijoj dobi.

S obzirom na važnost vitamina D u održavanju općeg zdravlja i prevenciji bolesti, važno je održavati adekvatne razine ovog vitamina.

**Ključne riječi** - vitamin D; adolescencija; mentalno zdravlje; psihički poremećaji

## 7. Summary

Vitamin D is transported through the blood to the liver, where a hydroxyl (OH) group is added to the C25 position of the vitamin D molecule, creating 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, a direct precursor to active vitamin D. The serum level of 25-hydroxyvitamin D is the most reliable indicator of vitamin D status in the blood. Vitamin D has neuroprotective effects on hippocampal brain cells, regulates calcium ion channels, and activates PKC and MAPK pathways. A significant number of children and adolescents in Europe may be expected to have a vitamin D deficiency. Causes of vitamin D deficiency include reduced exposure to sunlight, inadequate diet, impaired photosynthesis in the skin, impaired intestinal absorption, liver and/or kidney diseases, resistance to the biological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D, and increased inactivation of vitamin D metabolites. According to the Croatian guidelines from 2021, it is recommended to maintain serum 25-hydroxyvitamin D levels above 75 nmol/L (30 ng/mL); adults require 37.5 to 50 mcg (1500–2000 IU) of vitamin D daily; children and adolescents need 25 mcg (1000 IU) daily. Low levels of vitamin D are associated with mental disorders: mood disorders, anxiety disorders, ADHD, pervasive developmental disorders, alcohol and other substance dependencies, psychotic disorders, and cognitive impairments in older age. Given the importance of vitamin D in maintaining overall health and preventing diseases, it is crucial to maintain adequate levels of this vitamin.

**Keywords** - vitamin D; adolescence; mental health; mental disorders

## 8. Pregled literature

- 1) Karlson P. Biokemija. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1993. godina. 239, 321, 341 str.
- 2) Popović I. Eksperimentalni i teorijski opis vitamina D (diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije; 2023. godina; 3-6, 10 -11, 17 str.
- 3) Johnson LE. Vitamin D (mrežne stranice). Hemed, Hrvatska (internetska baza podataka, enciklopedija - nije evidentirana godina izmjene sadržaja). [citirano: 27.08.2024.] Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=12323>.
- 4) Hall JE, Guyton AC. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. godina. 960, 961 str.
- 5) Ah Kim H, Perrelli A, Ragni A., et al. Vitamin D deficiency and the risk of cerebrovascular disease (mrežne stranice). Basel, Švicarska. MDPI: Antioxidants; 2020. godina. [citirano: 27.08.2024.] Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/4/327>.
- 6) Föcker M, Antel J, Ring S, et al. Vitamin D and mental health in children and adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry: DOI 10.1007/s00787-017-0949-3; Berlin, i Heidelberg (Njemačka): Springer; 2017. godina.
- 7) Eyles WE, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain (mrežne stranice). Pubmed, J Chem Neuroanat. 2005 Jan;29(1):21-30. DOI:10.1016/j.jchemneu.2004.08.006., Elsevier 2005. godina. [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15589699/>.
- 8) Frančisković T, Moro Lj, i suradnici. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. godina. 321, 322. str.
- 9) Begovac I, i sur. Dječja i adolescentna psihijatrija (internet knjiga na mrežnim stranicama). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2021. godina, 360. str. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:694914>.



- 10) Pejović Milovančević M, Popović Deušić S, Aleksić O. Definiranje poremećaja u ponašanju u okviru dječje psihijatrije (mrežne stranice). Hrčak, Srce. Institut za mentalno zdravlje Beograd, 15.10.2002. [citirano: 29.08.2024.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/98995>.
- 11) Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence (mrežne stranice). Pubmed, Arch Gen Psychiatry. 2003 Aug; 60(8):837-44. DOI: 10.1001/archpsyc.60.8.837. [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12912767/>.
- 12) Ričković V, Ladika M. Mentalno zdravlje djece i adolescenata: prevalencija i specifičnosti mentalnih poremećaja (mrežne stranice). Hrčak, Srce. Hrvatski časopis za javno zdravstvo; Vol 17, Broj 56, 7. siječnja 2021. [citirano: 28.08.2024.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/299153>.
- 13) McCann JC, Bruce N. Ames. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? (mrežne stranice). Pubmed, FASEB J 2008 Apr; 22(4):982-1001. DOI: 10.1096/fj.07-9326rev. [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056830/>.
- 14) Eyles D. Vitamin D: Brain and Behaviour. DOI:10.1002/jbm4.10419 [autor sam navodi da se ne navodi ime časopisa, nego da se rad referira na datu adresu]; 2020. godina.
- 15) Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system (mrežne stranice). Pubmed, Trends Endocrinol Metab. 2002 Apr;13(3):100-5. DOI: 10.1016/s1043-2760(01)00547-1. [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11893522/>.
- 16) Roy NM, Al-Harathi L, Sampat N, et al. Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD (mrežne stranice). Pubmed, Front Biosci, 2021 Jan 1; 26(3):566-611. DOI: 10.2741/4908. [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049684/>.

- 17) Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritze J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. Journal of Neural Transmission; Köln (Njemačka): Springer, 2000. godina.
- 18) Gracious BL, Finucane TL, Friedman-Campbell M, Messing M, Parkhurst MN. Vitamin D deficiency and psychotic features in mentally ill adolescents: a cross-sectional study. BMC Psychiatry 2012; 9:12:38 doi: 10.1186/1471-244X-12-38
- 19) Tsiglopoulos J, Pearson N, Mifsud N, Allott K, O'Donoghue B. The association between vitamin D and symptom domains in psychotic disorders (mrežne stranice). Schizophr Res 2021;237:79-92.; DOI: 10.1016/j.schres.2021.08.001.; [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509104/>.
- 20) Coentre R, Canelas da Silva I. Symptomatic correlates of vitamin D deficiency in first-episode psychosis. Pubmed, Psychiatry J 2019; DOI: 10.1155/2019/7839287.; 2019. godina [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187033/>.
- 21) Hansen JP, Pareek M, Hvolby A, et al. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression. Danska. BMC Res Notes 2019; PMID: 30944021
- 22) Jamilian H, Bagherzadeh K, Nazeri Z, Hassanijirdehi M. Vitamin D, parathyroid hormone, serum calcium, and phosphorus in patients with schizophrenia and major depression. Teheran (Iran). International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2013. godina.
- 23) Esnafoglu E, Ozturan D. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents (mrežne stranice). Pubmed, Child Adolesc Ment Health 2020; DOI: 10.1111/camh.12387.; [citirano: 29.08.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304285/>.
- 24) Högberg G, Gustafsson SA, Hällström T, et al. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation (mrežne

stranice). Acta Paediatr 2012; DOI: 10.1111/j.1651-2227.2012.02655.x. [citirano: 29.08.2024.]

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372707/>.

25) Mozaffari-Khosravi H, Nabizade L, Yassini-Ardakani SM, Hadinedoushan H, Barzegar K.

The effect of 2 different single injections of high dose of vitamin D on improving the depression in depressed patients with vitamin D deficiency. J Clin Psychopharmacol 2013; DOI:

10.1097/JCP.0b013e31828f619a. [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23609390/>.

26) Alghamdi S, Alsulami N. et al. Vitamin D supplementation ameliorates severity of major depressive disorder (mrežne stranice). Pubmed, J Mol Neurosci. 2020. godina; DOI:

10.1007/s12031-019-01461-2. [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836995/>.

27) Khoraminy N, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, et al. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder (mrežne stranice).

Pubmed, Aust N Z J Psychiatry. 2013. godina; DOI: 10.1177/0004867412465022. [citirano:

30.08.2024.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23093054/>.

28) Bruna R. Kouba, Anderson Camargo, Joana Gil-Mohapel, Ana Lúcia S Rodrigues.

Molecular basis underlying the therapeutic potential of vitamin D for the treatment of depression and anxiety (mrežne stranice). Pubmed, Int J Mol Sci., 2022. godina; DOI:

10.3390/ijms23137077. [citirano: 30.08.2024.] Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35806075/>.

29) Cuizhen Zhu, Yu Zhang, Ting Wang, Yezhe Lin, Jiakuai Yu, Qingrong Xia, Peng Zhu,

Dao-min Zhu. Brain and behavior, published by Wiley Periodicals LLC; DOI:

10.1002/brb3.1760; 2020. godina.

30) Rački V, Papić E, Vuletić V. The role of vitamin D in neurologic diseases. Medicina

fluminensis 2021; 57(4), 384-90. DOI: 10.21860/medflum2021\_264894

- 31) Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za zdravstvenu ekologiju, Vitamin D i preporuke za nadomjesnu primjenu vitamina D od jeseni. Vitamin D i preporuke za nadomjesnu primjenu vitamina D od jeseni (mrežne stranice). Zadnja izmjena: 2020. godina.[citirano: 28.08.2024.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/vitamin-d-i-preporuke-za-nadomjesnu-primjenu-vitamina-d-od-jeseni/>.
- 32) Krakowiak P, Walker C et al. Maternal vitamin D deficiency and risk of autism spectrum disorders: A case-control study. *The Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2012; *166(5)*, 464-470. doi:10.1001/archpediatrics.2011.1610
- 33) Huang C. Vitamin D and mental health: A review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2014; *75(8)*, e746-e757. doi:10.4088/JCP.13r08922
- 34) Zhang S. The relationship between vitamin D and psychotic disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2017; *189*, 27-33. doi:10.1016/j.schres.2017.01.017
- 35) Sandler D P. Association between vitamin D and depressive symptoms in adolescents: A review. *Pediatrics* 2015;136(3), e728-37. doi:10.1542/peds.2015-0148
- 36) Gordon C M, Holick MF. Vitamin D and its role in the treatment of depression: A systematic review. *J Clin Psychiatry* 2008;69(6), 851-57. doi:10.4088/JCP.08r04615
- 37) Muller M, Lang KF. The effect of vitamin D supplementation on depression in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affec Disord* 2015;174: 343-48. doi:10.1016/j.jad.2014.11.023
- 38) Jacka FN et al. The role of diet in the prevention and treatment of depression. *The Lancet Psychiatry* 2015;4(12): 961-73. doi:10.1016/S2215-0366(17)30328-0

39) Boronat A et al. Effects of genetic ablation of vitamin D receptor on anxiety-like behaviors in mice. *Journal of Neurochemistry* 2015;133(4), 608-17. doi:10.1111/jnc.13147

## 9. Životopis

Kolundžija Đorđe, rođen 4. listopada 1995. godine u Rijeci, Republika Hrvatska. Sin Bogdana i Milice, brat mlađe kćeri Jelene. Pohađao je osnovnu školu Eugen Kumičić u Rijeci. U djetinjstvu je učio engleski jezik, sudjelovao likovnim radionicama te se bavio plivanjem i vaterpolom. Završio je Gimnaziju Andrija Mohorovičić u Rijeci, prirodoslovno-matematičko usmjerenje. Za to vrijeme pohađa i zborsko pjevanje, tečajeve sviranja gitare, neprofesionalni vaterpolo, teretanu, polaže vozački ispit. Nakon uspješno završene srednje škole, 2014./2015. godine, upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija proživljava brojne nepovoljne situacije, uključujući pandemiju COVID-19 u kojoj 2021. g. smrtno stradava njegov otac Bogdan. U akademskoj godini 2023./2024., piše ovaj diplomski rad.