

Učestalost i čimbenici rizika za hipovitaminozu D u djece predškolske dobi Splitsko-dalmatinske županije

Karin, Željka

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:298259>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Željka Karin

**UČESTALOST I ČIMBENICI RIZIKA ZA HIPOVITAMINOZU D
U DJECE PREDŠKOLSKE DOBI SPLITSKO-DALMATINSKE
ŽUPANIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2020.

Doktorska disertacija izrađena je u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko dalmatinske županije i Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku, Kliničkog bolničkog centra Split.

Voditelj rada: doc.dr.sc. prim. Joško Markić

Zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. prim. Jošku Markiću na svesrdnoj stručnoj i znanstvenoj podršci.

Zahvaljujem svim kolegama i suradnicima koji su sudjelovali u ovome istraživanju.

Hvala mojoj obitelji, suprugu Mirku i djeci Tonki i Borni za pruženu ljubav, podršku i razumijevanje.

Rad posvećujem svojim pok. roditeljima.

SADRŽAJ

1	UVOD	5
1.1	Fiziologija vitamina D.....	5
1.2	Vitamin D i bolesti	10
1.2.1	Diabetes mellitus (DM)	10
1.2.2	Bolesti štitnjače	12
1.2.3	Multipla skleroza (MS).....	14
1.2.4	Astma.....	18
1.2.5	Crohnova bolest.....	20
1.2.6	Srčano žilne bolesti.....	22
1.2.7	Maligne bolesti	25
1.2.8	Autizam	29
1.3	Rizični čimbenici za nedostatak vitamina D u djece	32
1.4	Epidemiologija hipovitaminoze D.....	35
1.5	Vitamin D i tjelesna aktivnost	38
1.6	Vitamin D i pretilost.....	41
2	CILJEVI I HIPOTEZE	45
2.1	Ciljevi	45
2.1.1	Opći cilj	45
2.1.2	Specifični ciljevi.....	45
2.2	Hipoteze.....	45
3	METODE I MATERIJALI.....	47
3.1	Ispitanici	47
3.2	Metode.....	47
3.3	Materijali	48
3.4	Statistički postupci	51
3.5	Etička načela.....	52
4	REZULTATI.....	53
5	RASPRAVA.....	69
5.1	Status vitamina D u predškolske djece u SDŽ	69
5.2	Razlike prema spolu vezano uz status vitama D i razinu tjelesne aktivnosti	72
5.3	Nedostatak povezanosti između ITM, TA i vremena provedenog na otvorenom sa statusom vitamina D	74
5.4	Nedostatak povezanost WHtR-a i statusa vitamina D.....	76
5.5	Povezanost prehrane i vitamina D	78

5.6	Slabosti i snaga istraživanja.....	83
6	ZAKLJUČAK	84
7	SAŽETAK.....	86
8	SUMMARY	88
9	POPIS LITERATURE	90
10	KRATKI ŽIVOTOPIS	114

POPIS OZNAKA I KRATICA

1,25(OH)2D	1,25-dihidroksivitamin D
24,25(OH)2D	24,25 dihidroksivitamin D
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
ALL	Akutna limfatička leukemija.
AML	Akutna mijeloična leukemija
Anti-Tg	Anti tiroglobulin
Anti-TPO	Anti tiroid peroksidaza
ASD	Poremećaj autističnog spektra (<i>engl. Autism Spectrum Disorder</i>)
CD	Crohnova bolest (<i>engl. Crohn's disease</i>)
CDAI	Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (<i>engl. Crohn's Disease Activity Index</i>)
CI	Interval pouzdanosti (<i>engl. Confidence Interval</i>)
DBP	Vitamin D vezajući protein (<i>engl. vitamin D Binding Protein</i>)
DM	Diabetes mellitus
ITM	Indeks Tjelesne Mase (<i>engl. Body Mass Index, BMI</i>)
KBC Split	Klinički bolnički centar Split
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
MS	Multipla skleroza
NZJZ SDŽ	Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko dalmatinske županije
OR	Omjer izgleda (<i>engl. Odds Ratio</i>)
P	Razina značajnosti (<i>engl. level of significance</i>)
Pre PAQ	Upitnik tjelesne aktivnosti preškolaca (<i>engl. Preschool-age Physical Activity Questionnaire</i>)
Pre-PAQ/L1-L5	Stupnjevi tjelesne aktivnosti (<i>engl. levels of physical activity</i>)

PTH	Paratiroidni hormon
r	Personov koeficijent korelacije (<i>engl. Pearson's product moment correlation coefficient</i>)
RAS	Renin angiotenzin sustav
SD	Standardna devijacija (<i>engl. standard deviation</i>)
SŠZ	Središnji živčani sustav
TA	Tjelesna aktivnost (<i>engl. Physical Activity , PA</i>)
TSH	Tiroid stimulirajući hormon
UVB	Ultravioletne B zraka
VD	Vitamin D
VDD	Vitamin D deficijencija
VDI	Vitamin D insuficijencija
VDR	Vitamin D receptor
VDS	Vitamin D suficijencija
WC	Opseg struka (<i>engl. Waist Circumference</i>)
WHtR	Omjer opsega struka i tjelesne visine (<i>engl. Waist to Height Ratio</i>).

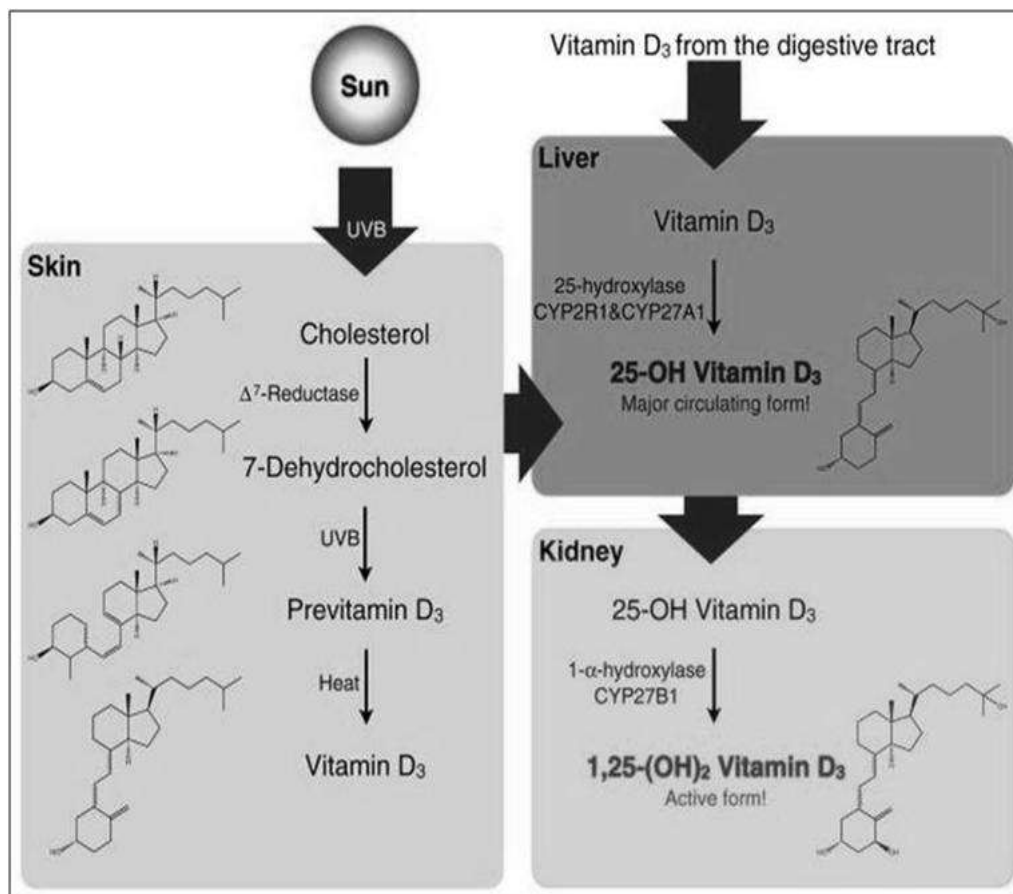
1 UVOD

1.1 Fiziologija vitamina D

Vitamin D (VD) je mikronutrijent koji spada u skupinu vitamina topivih u mastima. Njegova struktura i specifičan metabolizam daju mu obilježja steroidnog hormona. Za razliku od ostalih vitamina, koji se u organizam unose isključivo hranom ili dodacima prehrani, vitamin D može se sintetizirati u koži pod utjecajem ultravioletnih B zraka (UVB). U ljudi i sisavaca u organizmu se stvara vitamin D3 ili kolekalciferol, a u biljnim izvorima nalazi se vitamin D2 ili ergokalciferol (1-3).

Najbogatiji prirodni izvor vitamina D iz hrane su ulja iz jetre bakalara i drugih masnih riba (tuna, srdele, skuša, bakalar, haringa, losos), plodovi mora, gljive shiitake, goveđa jetra i žumanjak jajeta. Ukupni unos vitamina D hranom u prosjeku iznosi svega 20% ukupnih dnevnih potreba (1). Iz hrane se vitamin D (D2 i D3) apsorbira putem hilomikrona u limfu, ulazi u cirkulaciju gdje se veže na vitamin D vezajući protein (DBP, engl. vitamin D binding protein) i transportira do jetre (3).

Glavni izvor vitamina D je endogena sinteza vitamina D3 koja opskrbljuje tijelo s 80–90% potrebne količine vitamina D. On se stvara u koži pod utjecajem UVB zraka valne duljine 290–315 nm (2). Oba oblika vitamina D (endogeni i egzogeni) metaboliziraju se na isti način (Slika 1) (4).



Slika 1. Metabolizam vitamina D. Preuzeto iz: Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;45(2):217-26.

U koži djelovanjem alfa 7 reduktaze nastaje derivat kolesterola 7 dehidrokolesterol (previtamin D3). Nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti 7 dehidrokolesterol absorbira UVB zrake i fotokemijskom reakcijom se pretvara u previtamin D3 (prekolekalciferol). Previtamin D3 se potom termalnom izomerizacijom pretvara u vitamin D3 (kolekalciferol). Vitamin D3 stvoren u koži ulazi u cirkulaciju gdje se veže za DBP i transportira do jetre. Dio vitamina D3 stvorenog u koži sekvstrira se i pohranjuje u masnom tkivu za kasniju uporabu (3 - 5).

U jetri se odvija prva hidroksilacija pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 25-hidroksilaze. Tom se hidroksilacijom vitamin D3 pretvara u 25-hidroksivitamin D, [25(OH)D] (kalcidiol) (3,4). To je glavni cirkulirajući oblik vitamina D i najbolji pokazatelj ukupnog statusa vitamina

D. Njegovo trajanje poluživota u plazmi je 2 tjedna. U fiziološkim koncentracijama biloški je neaktivan, te se u bubrezima pretvara u aktivni oblik (3).

Druga hidroksilacija odvija se u bubregu. Tu se 25(OH)D pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 1 α -hidroksilaze pretvara u 1,25-dihidroksivitamin D, [1,25(OH)2D] (kalcitriol) (4).

Koncentracija 1,25(OH)2D znatno je niža od koncentracije 25(OH)D i iznosi 60-108 pmol/L za odrasle. Njegova je biološka aktivnost 500 do 1000 puta veća od aktivnosti 25(OH)D i on je aktivni oblik vitamina D (3).

1,25(OH)2D inaktivira se u bubregu pod utjecajem enzima 24-hidroksilaze i pretvara u 24,25-dihidroksivitamin D, [24,25(OH)2D]. On je inaktivni metabolit topljiv u vodi i izlučuje se urinom. Aktivnost 24-hidroksilaze potiče sam 1,25(OH)2D djelujući negativnom povratnom spregom na svoju koncentraciju (koči 1 α -hidroksilazu i potiče 24- hidroksilazu) (3, 6).

Stvaranje aktivnog oblika vitamina D, 1,25(OH)2D u bubrezima regulirano je paratiroidnim hormonom (PTH), kalcitoninom štitne žlijezde, koncentracijom kalcija i samom koncentracijom 1,25(OH)2D. Regulacija se provodi mehanizmom povratne sprege, gdje stvaranje 1,25(OH)2D inhibira sintezu PTH i aktivnost 1 α -hidroksilaze. Kod nižih koncentracija 1,25(OH)2D i kalcija povećava se aktivnost 1 α -hidroksilaze, dok se pri hiperkalcijemiji izlučuje kalcitonin koji proizvodi štitna žlijezda smanjujući apsorpciju kalcija (kalcij se ne apsorbira nego se izlučuje) (6,7).

Maksimalna apsorpcija kalcija iz crijeva postiže se kada je koncentracija 25(OH)D u krvi iznad 75 nmol/L, dok se paratiroidni hormon pojačano počne lučiti već kod koncentracije 25(OH)D niže od 77 nmol/L što je ujedno pokazatelj insuficijencije vitamina D (8).

Fiziološka uloga vitamina D vezana je uz održavanje koštanog sustava i ima važnu ulogu u regulaciji razine koncentracije serumskog kalcija i fosfora. Djeluje na homeostazu kalcija i fosfora osiguravajući apsorpciju kalcija u crijevima i zdravlje mišićno koštanog sustava (9). Još od dvadesetih godina prošlog stoljeća kada je otkriveno da riblje ulje, koje sadrži visoke

količine vitamina D može liječiti rahitis, VD se povezuje s metabolizam kostiju i zdravljem skeleta (10).

Negativan utjecaj insuficijencije ili deficita vitamina D na kosti može se objasniti nedostatnom apsorpcijom kalcija u crijevu i pojačanom sekrecijom PTH što rezultira aktivacijom osteoklasta i ubrzanom resorpcijom i pregradnjom kosti. Ponajprije se gubi kortikalna kost, što pridonosi patogenezi osteoporoze. Razvoj sekundarnog hiperparatireoidizma koji se javlja uz nisku vrijednost serumskog 25(OH)D i hipokalcemiju dovodi do sniženih razina serumskog fosfora. Hipofosfatemija obično prethodi hipokalcemiji. Nastaje zbog smanjene crijevne apsorpcije fosfata koja prati smanjenu apsorpciju kalcija, te pojačanog izlučivanja fosfata bubrezima uzrokovano direktnim utjecajem PTH na bubrege. PTH zaustavlja kalcij u bubrezima reapsorpcijom u distalnom tubulu (11).

Usljed nedostatka vitamina D, u djece se javlja oslabljena ili usporena mineralizacija kostiju i razvoja rahitisa, dok u odraslih osoba nedostatak vitamina D može rezultirati sekundarnim hiperparatireoidizmom, smanjenjem mineralne gustoće kostiju, osteoporozom, osteomalacijom i povećanim rizikom od lomova i krhkosti kostiju (12). Prema Holicku kod nedostatka vitamina D iz crijeva se apsorbira samo 10 do 15% kalcija i oko 60% fosfora. Dostatna koncentracija vitamina D povećava apsorpciju kalcija i fosfora na 30-40% odnosno 80% (13).

Osim stvaranja 1,25(OH)₂D u bubrezima, koje je regulirano primarnim ciljem održavanja normokalcemije, postoji i autonomna ekstrarenalna produkcija aktivnog oblika vitamina D (3). Naime, brojna tkiva i stanice kao što su makrofagi, keratinociti, glatke mišićne stanice krvnih žila, β-stanice gušterače, stanice srca, debelog crijeva, prostate, dojke i mozga posjeduju mitohondrijski enzim 1α-hidroksilazu koja pretvara 25(OH)D u aktivni oblik, što objašnjava ekstrarenalnu i autonomnu produkciju 1,25(OH)₂D (14).

Mnoga tkiva i stanice u organizmu posjeduju nuklearne transkripcijske receptore za aktivni oblik vitamina D (VDR, engl. vitamin D receptor). Stoga svoju biološku aktivnost 1,25(OH)₂D

postiže vezanjem na VDR i utječe na temeljne biološke funkcije u staničnoj diferencijaciji, inhibiciji rasta stanica i imunomodulaciji djelujući na imunološki odgovor. Vezanjem na VDR, 1,25(OH)₂D kao steroidni hormon regulira ekspresiju mnogih gena i modulira direktno ili indirektno funkciju brojnih tkiva i stanica (15). Vezanjem 1,25(OH)₂D za membranski VDR ostvaruje negenomski učinak vitamina D, dok se genomski učinak ostvaruje vezanjem na visoko specifični VDR u jezgri stanice. Tek nekoliko tipova stanica ili tkiva kao što su crvene krvne stanice i neke visoko diferencirane moždane stanice (Purkinjeve stanice malog mozga) ne posjeduju VDR ili je njegova ekspresija u njima izrazito niska (3).

Tijekom posljednja dva desetljeća istraživanja iz područja VD ukazuju na višestruku ulogu vitamina D u moduliranju mnogih procesa homeostaze tijela. Široka distribucija VDR-a i biološko djelovanje 1,25(OH)₂D objašnjavaju ulogu vitamina D u patogenezi raznih bolesti (16,17).

Nezhadu i sur. pokazali su učinak dodatka vitamina D na imunološke stanice promjenom ekspresije gena koji su uključeni u apoptozu, imunološku funkciju, regulaciju transkripcije, epigenetsku modifikaciju, aktivnost staničnog ciklusa i diferencijaciju. Procjenjuje se da aktivacija VDR-a može izravno i / ili neizravno regulirati ekspresiju vrlo velikog broja gena (0,5–5% ukupnog ljudskog genoma, tj. 100–1250 gena) koji kodiraju proteine za regulaciju proliferacije, diferencijacije i apoptoze stanice (18).

Ove spoznaje dovele su do opsežnog istraživanja vitamina D kao potencijalnog čimbenika koji utječe na patogenezu drugih (nekoštanih) poremećaja kao što su autoimune bolesti, hipertenzija, metabolički sindrom, infekcijske i maligne bolesti.

1.2 Vitamin D i bolesti

Iako je fiziološka uloga vitamina D prije svega vezana uz funkcioniranje mišićno koštanog sustava, otkrića vezana za vitamin D dovela su do spoznaje da je fiziološka uloga vitamina D puno šira (1-4).

1.2.1 *Diabetes mellitus (DM)*

Vitamin D djelujući kao steroidni hormon modulira urođeni i adaptivni imunološki odgovor. Pojačava fagocitne i antibakterijske aktivnosti imunoloških stanica i inhibira proizvodnju proupalnih citokina smanjenjem proliferacije T-stanica i stimuliranjem regulatornih T-stanica (što igra važnu ulogu u razvoju kroničnih autoimunih bolesti). Imunološke stanice uz pomoć vlastitih enzima omogućuju lokalnu pretvorbu neaktivnog vitamina D u aktivni oblik 1,25(OH)₂D unutar imunološkog sustava, što ukazuje na ulogu VD u održavanju imunološke homeostaze. Imunomodulatorna uloga 1,25(OH)₂D usmjerena je na različite stanice imunološkog sustava kao što su monociti, makrofagi, dendritičke stanice, T-limfociti i B-limfociti, koje na svojim površinama imaju VDR (19). VDR prisutni su u beta stanicama gušterače, a utvrđena je i izravna veza između razine 25(OH)D i izlučivanja inzulina u beta stanicama gušterače. Pozitivni učinci vitamina D povezani su s njegovim djelovanjem na pojačanu sintezu i otpuštanje inzulina, povećanje ekspresije inzulinskih receptora i suzbijanje upale što utječe na smanjenje potencijalnog rizika za inzulinsku rezistenciju i razvoj dijabetesa melitus tipa 1 (20).

Kako razvoj DM određuju genetski i okolišni čimbenici, nedostatak vitamina D nije određujući čimbenik, ali može utjecati na progresiju DM. Iz postojećih istraživanja može se pretpostaviti da optimalne doze nadomjesne terapije vitaminom D mogu utjecati na obrazac imunološke regulacije i spriječavanje progresije DM kod genetski osjetljivih jedinki (19-21).

Metaanaliza pet observacijskih studija u kojima su sudjelovala djeca iz različitih europskih zemalja, pokazala je smanjen rizik za razvoj dijabetesa tipa 1 za 29%, u djece koja su uzimala D vitaminu u usporedbi s vršnjacima koji nisu bili suplementirani. Suplementacija u dobi od 7 do 12 mjeseci pokazala se korisnijom od suplementacije od rođenja do šestog mjeseca života (OR 0,80). Istodobno, novorođenčad majki s nedostatkom vitamina D imala su povećani rizik od hipokalcemijskih komplikacija u prvih nekoliko mjeseci života. Stoga je u te novorođenčadi bilo potrebno ranije uvesti nadomjesnu terapiju vitaminom D. Autori su zaključili kako su potrebna daljna odgovarajuća, randomizirana kontrolirana ispitivanja s dugim razdobljima praćenja kako bi se utvrdila doza, trajanje i razdoblje suplementacije (21). U eksperimentalnim i epidemiološkim studijama ukazano je na povezanost nedostatka VD sa smanjenim otpuštanjem inzulina, inzulinskom rezistencijom i DM (22, 23).

U studiji koju su proveli Paniyar i sur. pokazalo se da je suplementacija D vitaminom u dozi od 3000 IU / dan tijekom 12 mjeseci povezana s poboljšanjem kontrole glikemije i sporim padom rezidualne funkcije beta-stanica u djece s DM tip 1. Djeca u interventnoj skupini koja su uz inzulinsku terapiju dobivala i vitamin D imala su značajno niže prosječne razine glukoze u krvi, niži HbA1c i niže ukupne dnevne doze inzulina, s većim srednjim razinama stimuliranog C-peptida u usporedbi s djecom iz kontrolne skupine koja su dobivala samo inzulinsku terapiju. Prosječne razine 25(OH)D u serumu u interventnoj skupini ostale su u rasponu >75 nmol/L, pri svim sljedećim posjetama (24).

Kako bi se ustanovila učinkovitost dodataka vitamina D u kontroli glikemije i osjetljivosti na inzulin u dijabetičara rađen je sistematski pregled i meta-analiza 24 studije kliničkih ispitivanja, iz različitih zemalja. Analizirano je 1528 ispitanika s dijabetesom tipa 2 s velikom učestalošću hipovitaminoze D i slabo kontroliranim dijabetesom. Sve uključene studije bile su randomizirane, a kontrolna skupina ispitanika primala je placebo. Praćenje razdoblja suplementacije prosječno je trajalo 7 mjeseci, a visoke dnevne doze vitamina D prosječno 4200

IU / d dovele su do porasta 25(OH)D od 42 nmol/L i smanjenja HbA1c za 20 - 30% u usporedbi s placeboom (25).

Buduća strategija za prevenciju oslabljene regulacije glikemije mogla bi biti individualizirana suplementacija vitaminom D kao pomoćnim sredstvom u liječenju dijabetesa.

1.2.2 Bolesti štitnjače

Posljednjih godina utvrđena je povezanost hipovitaminoze D s autoimunim bolestima štitnjače, poput Hashimotovog tireoditisa, Gravesove bolesti i karcinoma štitnjače (26). Autoimune bolesti štitnjače kao poligena oboljenja nastaju kombinacijom genetske predispozicije (štitnjača-specifični geni i imuno-modulirajući geni) i okidača okoliša (jod, selen, lijekovi, radijacija, pušenje, infekcije, stres). Najčešći su organski specifični autoimuni poremećaji. Karakterizirani su limfocitnom infiltracijom štitnjače i proizvodnjom autoantitijela specifičnih za štitnjaču, koji narušavaju ravnotežu imunološkog odgovora (27).

Vitamin D igra značajnu ulogu u imunološkoj modulaciji kod autoimunih bolesti štitnjače. Pojačava urođeni imunološki odgovor, stvarajući protupalne i imunoregulacijske učinke djelovanjem na polimorfizam gena VDR, vezanjem 1-alfa-hidroksilaze i 25-hidroksilaze (26,27). U pretkliničkim observacijskim interventnim studijama prepoznata je uzročno posljednična veza između razine vitamina D i bolesti štitnjače. Hipovitaminoza D bila je proporcionalno povezana s trajanjem bolesti, volumenom štitnjače i razinom antitijela što upućuje na potencijalnu ulogu vitamina D u razvoju Hashimotova tireoditisa i hipotireoze. Veća prevalencija hipovitaminoze D nađena je u djece s Hashimotovim tireoditisom u usporedbi sa zdravom djecom. Postojale su značajne negativne korelacije između serumskih razina 25(OH)D i dobi pacijenta, trajanja bolesti, ITM i razine anti-TPO (anti tiroidperoksidaza), anti-Tg (anti tiroglobulin) i TSH (tiroidni stimulirajući hormon) (27-29).

U studiji Kivity i sur. prevalencija serumskog deficita 25(OH)D <25nmol/mL bila je značajno veća u bolesnika s autoimunom bolesti štitnjače (72%) u usporedbi sa zdravim pojedincima (36%). Također, prevalencija serumskog deficita 25(OH)D u bolesnika s Hashimotovim tiroiditisom bila je veća (79%) u odnosu na druge bolesnike koji nisu imali autoimunu bolest (52%) (28).

U istraživanju provedenom u 304 endokrinološka pacijenta analizirana je veza između antitijela štitnjače anti-TPO i 25(OH)D. Pacijenti su grupirani u kategorije onih koji su imali pozitivan nalaz antitijela štitnjače i onih s negativnim nalazom antitijela. Bolesnici s nalazom povišenih antitiroidnih antitijela imali su značajno niže razine serumskog 25(OH)D u odnosu na one s negativnim nalazom antitijela ($12,6 \pm 5,5$ ng/mL nasuprot $14,5 \pm 7,3$ ng/mL). Nakon prilagođavanja dobi, spolu i indeksu tjelesne mase u grupi s pozitivnim antitijelima nađena je statistički značajna negativna povezanost između 25(OH)D i razine anti-TPOAb. Istraživanje nije pokazalo razliku u razini vitamina D povezanog s radom štitnjače što upućuje na usku povezanost nedostatka vitamina D i titra antitiroidnih antitijela (29). Ovo istraživanje slaže se s grčkim istraživanjem u kojem se ispitivao status vitamina D u 218 eutiroidnih bolesnika s Hashimotovim tiroiditisom na otoku Kreti. Hipovitaminozu D sa serumskim razinama 25(OH)D <30 ng/ml (75nmol/L) imalo je 85,3% bolesnika. Postojala je značajna negativna korelacija između razine 25(OH)D i anti-TPO među svim bolesnicima s Hashimotovim tiroiditisom. Razina anti-TPO bila je značajno viša u bolesnika s Hashimotovim tiroiditisom koji su imali hipovitaminozu D u usporedbi s bolesnicima bez hipovitaminoze D. Bolesnicima s hipovitaminozom D ordinirano je 1200-4000 IU vitamina D3 oralno svakodnevno tijekom 4 mjeseca s ciljem održavanja razine 25(OH)D u serumu ≥ 40 ng/mL. To je dovelo do značajnog smanjenja (20-30%) serumskih razina anti-TPO. Ovi rezultati također upućuju da bi suplementacija vitaminom D mogla pridonijeti liječenju bolesnika s Hashimotovim tiroiditisom (30).

Smanjene razine 25(OH)D utvrđene su i u bolesnika kojima se postavila dijagnoza Gravesove bolesti, sa značajno nižim vrijednostima u bolesnika s aktivnom fazom bolesti u usporedbi s bolesnicima u punoj remisiji. Veći rizik od razvoja Gravesove bolesti povezo se s polimorfizmom gena koji kodiraju specifični receptor aktivnog oblika vitamina, 1,25(OH)₂D u odgovarajućim ciljnim stanicama. Polimorfizmi gena koji kodiraju VDR i vitamin D hidroksilirajuće enzime nađeni su u papilarnom, folikularnom, kao i anaplastičnom karcinomu štitnjače (31).

Bez obzira na dostupne studije koje ukazuju na značajan nedostatak vitamina D u većine ispitanika s različitim oblicima autoimune bolesti štitnjače, još uvijek nije jasno jesu li niske razine D vitamina uzrok ili rezultat autoimunih procesa.

Potrebna su daljnja dugoročna randomizirana kontrolirana ispitivanja koja bi utvrdila povezanost niske razine vitamina D s povećanim rizikom za razvoj autoimunih bolesti štitnjače i raka štitnjače, te pružila uvid u učinkovitost i sigurnost vitamina D u prevenciji i terapiji ovih bolesti.

1.2.3 Multipla skleroza (MS)

Dosadašnja istraživanja ukazuju na ulogu 1,25(OH)₂D u aktivaciji i proliferaciji limfocita, diferencijaciji T-pomagača, stvaranju specifičnih antitijela i regulaciji imunološkog odgovora, što ga povezuje s patofiziologijom MS. U bolesnika s MS-om, nađeno je da vitamin D doprinosi protuupalnom djelovanju inhibicijom in vitro proliferacije T-stanica, inhibicijom proizvodnje IL-6- i IL-17 i stimulacijom IL-10. Uloga 1,25(OH)₂D ostvaruje se stimulacijom CD 46 i povećavanjem broj Treg limfocita, koji supresivnim djelovanjem i neraktivnosti prema antigenima preusmjeravaju imunološko djelovanje (32).

Prema Elkamu i Karahalilu biološka uloga vitamina D u nastanku i napredovanju multiple skleroze povezuje s genetskim polimorfizmima koji su uključeni u metabolizam vitamina D.

Smatra se da 1,25(OH)₂D putem VDR može izmjeniti ekspresiju HLA-DRB1, a prekomjerna ekspresija alela HLA-DRB1 * 1501 u timusu može povećati rizik od autoimunih bolesti poput multiple skleroze. Sugerira se da na ekspresiju HLA-DRB1 u timusu utječe nedostatak vitamina D u djetinjstvu. Ekspresija HLA-DRB1 * 1501 alela povezanog s MS-om nije podjednako raspodijeljena među etničkim skupinama. Njegova učestalost visoka je u bijelaca i češći je kod žena s MS-om, dok se niska učestalost javlja kod Afrikanaca i Azijaca. Još uvijek nije jasno koji i koliko gena je uključeno u razvoj MS, no istraživanja svakako treba usmjeriti na one povezane s vitaminom D (33).

Prospektivna logitudinalna studija istražila je povezanost 25(OH)D s kliničkim tijekom MS i rizikom pogoršanja u 73 bolesnika. Tijekom praćenja (prosječno 1,7 godina) 58 pacijenata doživjelo je ukupno 139 pogoršanja. Mjesečni prosjeci 25(OH)D kategorizirani su u nisku (<50 nmol/L), srednju (50–100 nmol/L) i visoku (>100 nmol/L) razinu. Rizik od egzacerbacije bolesti bio je značajno manji u bolesnika s višom serumskom razinom 25(OH)D. Svakim udvostručenjem serumske koncentracije 25(OH)D, stopa pogoršanja smanjila se za 27%. Više razine vitamina D bile su povezane sa smanjenim rizikom za razvoj MS, smanjenjem incidencije relapsa bolesti, smanjenjem lezija uočenih na MR mozga, te poboljšanjem funkcionalnosti oboljelog (34).

Slične rezultate pokazala je i prospektivna case control studija provedena na uzorku više od 7 milijuna američkog vojnog osoblja. U dvanaestogodišnjem razdoblju identificirano je 257 slučajeva multiple skleroze, te se ispitala povezanost razine 25(OH)D s rizikom od MS. Svaki identificirani slučaj (n = 257) bio je usklađen s dvije kontrole prema dobi, spolu, rasi/etničkoj pripadnosti i datumima uzimanja krvi. Status vitamina D procijenjen je prosjekom razine 25(OH)D, a prvi uzorci seruma uzimali su se prije datuma inicijalnih simptoma MS. Prosjek dobi ispitanika u vrijeme pojave bolesti bio je 28,5 godina. Smanjenje rizika za 51% nađen je u skupini oboljelih koji su imali razinu 25(OH)D ≥ 100 nmol/L. Prosječne razine 25(OH)D

među pojedincima koji su razvili MS bile su stabilne tijekom godina prije pojave simptoma, nakon čega su postale niže (35).

U studiji Mungera i sur. nađena je obrnuta povezanost između MS i unosa vitamina D u žena u kasnoj adolescenciji i odrasloj dobi. Žene koje su uzimale najmanje 400 IU vitamina D dnevno imale su 40% manji rizik od MS-a u usporedbi sa ženama koje nisu uzimale suplemente vitamina D (36).

Sistematski pregledni članak koji je uključio 57 studija ukazao je na pozitivnu povezanost između nedostatka vitamina D i upalnih markera, te recidiva i / ili invaliditeta u bolesnika s MS-om. Postoje preliminarni dokazi iz longitudinalnih studija i randomiziranih kliničkih ispitivanja koji ukazuju da dodatak vitamina D može smanjiti autoimuni odgovor u pacijenata i potencijalno sniziti stopu relapsa i teret bolesti. Zaključuje se da manjak vitamina D nije uzročnik MS-a, no suplementacija vitaminom D u bolesnika s MS daje obećavajuće rezultate vrijedne daljnjeg istraživanja (37).

Studija Ortona i suradnika ukazala je na utjecaj UVB zračenja na rizik od razvoja MS. Potvrdila je veću prevalenciju MS na većim zemljopisnim širinama (iznad 45 °) u područjima s manjom izloženošću ultraljubičastoj svjetlosti (38). Neovisno o tome jedno od istraživanja pokazalo je da veće razine izloženosti suncu (prošla, nedavna i kumulativna) i viša razina vitamina D značajno smanjuju rizik nastanka demijelinizirajuće bolesti. Ispitala se povezanost prošle i nedavne izloženosti suncu i serumske razine 25(OH)D s rizikom pojave demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS). U istraživanje je uključeno 216 ispitanika u dobi od 18-59 godina s prvim znakovima demijelinizirajuće bolesti koji su živjeli u jednom od četiri australska područja (zemljopisna širina od 27 ° do 43 °) u razdoblju od tri godine. Kontrolna skupina od 395 ispitanika bez demijelinizirajuće bolesti podudarala se po dobi, spolu i geografskom području. Razlike u izlaganju suncu i razinama 25(OH)D u serumu pokazale su porast incidencije MS za 32,4% od područja niže do veće geografske širine. Viša razina

akumuliranog izlaganja suncu (prošlo i nedavno izlaganje suncu) povezana je sa smanjenim rizikom od pojave demijelinizirajuće bolesti. Također, viša razina serumskog 25(OH)D, neovisno o izlaganju suncu bila je povezana sa smanjenim rizikom za pojavu demijelinizirajuće bolesti (39).

Pokazalo se da nadoknada vitaminom D može smanjiti rizik od MS u općoj populaciji i u djece majki koje su uzimale nadomjesnu terapiju, prije i tijekom trudnoće. Povezanost između neonatalnog 25(OH)D statusa i rizika od MS-a ispitana je u velikoj danskoj populacijskoj studiji. Studija je obuhvatila skup podataka 521 ispitanika sa MS dijagnosticiranom prije tridesete godine života i 972 zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini. Neonatalna koncentracija serumskog 25(OH)D određivala se iz neonatalnih nmoluzoraka krvi ispitanika pohranjenih u Danskoj biobanci. Nađena je obrnuta povezanost između neonatalne razine 25(OH)D i rizika od MS. Djeca rođena s razinom 25(OH)D manjom od 30 nmol/L imala su povećani rizik od MS-a. Svako povećanje neonatalne razine 25(OH)D za 25 nmol/L, smanjilo je rizik od MS za 30% (40). I Sintzel i sur. ukazuju da su niže razine vitamina D povezane s povećanim rizikom od MS-a i izraženijim kliničkim pokazateljima kod oboljelih (41).

No, utjecaj suplementacije vitaminom D na aktivnost MS-a i dalje je nedovoljno istražen. Ne postoji konsenzus o dovoljnim razinama vitamina D, ali je preporuka većine istraživanja da su serumске razine 25(OH)D >75nmol/L dovoljne (40, 41).

Interakcija između genetskih i okolišnih čimbenika rizika MS (infekcije virusom Epstein-Barr, nedostatak vitamina D) i zaštitnih čimbenika, koji se mogu pojaviti tijekom majčine trudnoće, djetinjstva i adolescencije, sve do pojave bolesti u odrasloj dobi, ukazuje na mogućnost modulacija rizika od MS-a tijekom prvih desetljeća života (42, 41).

Bez obzira na sva dosadašnja istraživanja, potrebna su daljnja kontrolirana klinička ispitivanja kako bi se utvrdile preporučene razine nadoknade vitaminom D kao standard u skrbi osoba s MS, osobito zbog različitih smjernica o dovoljnim razinama D vitamina.

1.2.4 Astma

Bronhalna astma jedna je od najčešćih bolesti koja pogađa djecu širom svijeta. Njenu povezanost s nedostatkom vitamina D podržavaju mnoge, ali ne i sve observacijske i epidemiološke studije (43,44).

Kao što je već istaknuto, vitamin D suzbija proliferaciju proupalnih citokina interleukina-17 i interleukina-13, te potiče aktivaciju protuupalnih citokina poput IL-10. Tako dovodi do smanjenja upale dišnih putova.

VDR prisutni na stanicama imunološkog sustava reguliraju transkripciju različitih gena koji su uključeni u upalu i imunomodulaciju respiratornog epitela, te je utvrđena sveza između poliformizma gena VDR i astme (45). Utvrđeni polimorfizmi su: Apal (rs7975232), Bsml (rs1544410), Fokl (rs2228570) i Taql (rs731236). Utvrđena je značajna povezanost Apal polimorfizma s dječjom astmom kod Azijata, a Fokl polimorfizma s dječjom astmom kod bijelaca (46).

Istraživanja Zhanga i suradnika koje je obuhvatilo metaanalizu i sustavni pregled deset studija ukazalo je na povezanost niske razine vitamina D s učestalim egzacerbacijama, češćom upalom dišnih putova, smanjenom funkcijom pluća i lošijom prognozom kod astmatičnih bolesnika. Prevalencija vrijednosti $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ bila je značajno veća među bolesnicima s astmom (95%) u odnosu na zdrave ispitanike (60%). Insuficijencija $25(\text{OH})\text{D}$ (vrijednosti u rasponu 50 - 75 nmol/L) nije bila značajno povezana s astmom (70%) u odnosu na zdrave (65%) ispitanike. No, manjak vitamina D bio je povezan sa značajnim padom funkcije pluća u djece s astmom (47).

Međutim, metaanaliza 18 studija koja je povezivala razinu vitamina D s pojavom kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) nije našla značajnu povezanost među njima. Ipak, dokazana je značajna povezanost vrijednosti $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ s ozbiljnošću KOPB-a.

Pokazalo se da dodatak vitamina D prevenira pogoršanje KOPB, poboljšava snagu inspiracije mišića i unos kisika u teških bolesnika s KOPB-om (48).

Hall i Agrawa prikazali su rezultate nekoliko studija u djece koja pokazuju da su niske razine 25(OH)D (< 50 nmol/L) povezane s povećanim egzacerbacijama, povećanom upalom dišnih putova, smanjenom funkcijom pluća i lošijom prognozom kod astmatičnih bolesnika (49). Analizom razine serumskog 25(OH)D u djece s astmom u dobi od jedne do četvrte godine u usporedbi sa zdravom djecom iste dobi nađeno je da je razina 25(OH)D u djece s astmom značajno smanjena. U skupini djece s astmom koja su imala dostatne razine D vitamina ukupni broj pogoršanja astme tijekom prethodne godine bio je znatno manji u odnosu na djecu koja su imali niže razine VD (50).

Niže razine serumskog 25(OH)D u djece s astmom prikazane su u sistematskom pregledu 23 studije kojim je obuhvaćeno 13.160 djece u dobi do 18 godina. Razina 25(OH)D < 50 nmol/L nađena je u 28,5%, a insuficijencija, 25(OH)D 50 -75 nmol/u 26,7% djece s astmom. Srednja razina 25(OH)D bila je značajno niža u djece koja imaju astmu u usporedbi s neastmatičnom djecom. Omjer koeficijenta za nedostatak vitamina D bio je značajno veći među djecom s astmom. Povezanost između razine vitamina D s učestalošću astme, plućnim funkcijama i kontrolom astme nije bila ujednačena među studijama (51).

Zadnjih godina rađena su istraživanja vezano za učinke suplementacije vitamina D na kliničke ishode u djece s astmom (52,53). U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom istraživanju uočeno je da je tijekom 3 mjeseca nadoknade u 100% djece u intervencijskoj skupini postignuta razina 25(OH)D bila ≥ 75 nmol/L u usporedbi sa 50% djece u kontrolnoj skupini (52). Yadav i Mittal proveli su randomizirano kontrolirano ispitivanje u djece kojima se oralno ordinirao vitamin D u dozi od 60 000 IU mjesečno. Nakon 6 mjeseci nadoknade utvrdili su poboljšanje ekspiratornog protoka, bolju kontrolu astme, smanjenu

potrebu za hitnim posjetama liječniku i za oralnom upotrebom steroida, u skupini djece koja su uzimala D vitamin u usporedbi s placebo skupinom (53).

Ipak, kako rezultati dosadašnjih ispitivanja nisu još sasvim jednoznačni, za definitivno definiranje korelacije između razine vitamina D i incidencije astme, plućnih funkcija i kontrole astme potrebno je nastaviti randomizirana ispitivanja suplementacije vitaminom D. Pri tome je važno definirati optimalne doze nadoknade vitamina D i trajanje suplementacije, kako bi se bolje procijenila učinkovitost vitamina D u radu pluća i suzbijanju astme u djece.

1.2.5 Crohnova bolest

Crohnova bolest (engl. Crohn's disease, CD) je doživotno kronično i remitentno upalno stanje, karakterizirano transmuralnom upalom koja može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta. Etiologija nije poznata, a na razvoj bolesti utječu imunološki, genetski i okolišni čimbenici (54).

Stopa incidencije CD u svijetu kreće se od 0,24 do 20,2. U Hrvatskoj imamo 6,6 slučajeva na 100 000 osoba godišnje (55). Učestalost i prevalencija CD značajno je niža u južnom klimatskom području. Smatra se da više razine D vitamina putem izloženosti suncu dovode do smanjenog rizika za razvoj CD (56,57).

Nekoliko čimbenika doprinosi nedostatku vitamina D kod Crohnova bolesti. Među njima su nedovoljno izlaganje sunčevoj svjetlosti, nedovoljan unos prehranom, oslabljena pretvorba vitamina D u aktivni metabolit, povećan katabolizam, pojačano izlučivanje zbog povećane intestinalne permeabilnosti, te genetičke varijacije u hidroksilaciji i transportu vitamina D (58). Održavanje odgovarajućeg serumskog statusa 25(OH)D u Crohnovoj bolesti važno je za reguliranje imuniteta crijeva, očuvanja integriteta epitelne barijere, razvoja i funkcije T stanica, što sprječava daljnje povećanje intestinalne permeabilnosti (59).

In vitro studije identificirale su neke od mehanizama pomoću kojih biološki aktivni oblik vitamina D 1,25(OH)₂D može smanjiti upalu. Na eksperimentalnom modelu upalne bolesti crijeva pokazalo se da lokalna primjena 1,25(OH)₂D smanjuje ekspresiju proupalnih citokina u debelom crijevu i povećava otpornost epitelnih stanica gastrointestinalne sluznice. Suzbija urođene imunološke odgovore na luminalne antigene putem VDR i štiti crijevnu sluznicu od oštećenja (60). Bioraspoloživost 1,25(OH)₂D ublažava kliničke znakove i simptome CD poput, gubitka kilograma i povećanja indeksa aktivnosti bolesti (CDAI – chrons disease activity index) (61). U nedostatku 1,25(OH)₂D može se ugroziti mukoza crijeva, što dovodi do povećane osjetljivosti crijevne sluznice, povećane propusnosti potencijalno štetnih tvari u lumenu crijeva, posljedične infekcije i povećanog rizika od krvarenja. Naime, nedostatak vitamina D koji prevladava u upalnim bolestima crijeva povezan je s aktivnošću bolesti, češćim relapsima, većim postoperativnim recidivima, lošijom kvalitetom života i općenito slabijim odgovorom na biološke pripravke u usporedbi s bolesnicima s normalnim ili visokim razinama 25(OH)D (62). Iako je nedostatak vitamina D čest u osoba s upalnom bolesti crijeva još uvijek nije jasno je li nedostatak vitamina D uzročnik ili posljedica upalne bolesti crijeva. Međutim, u genetski predisponiranih osoba nedostatak vitamina D može biti čimbenik razvoja upalne bolesti crijeva što je bitno u prevenciji ove bolesti (63).

Rezultati randomiziranih dvostruko slijepih studija o učinkovitosti suplementacije vitaminom D na tijek Crohnova bolest upućuju na poboljšanje znakova bolesti. U istraživanju u koje je bilo uključeno 27 bolesnika s Crohnovom bolesti u remisiji, ispitivao se utjecaj suplementacije vitaminom D na znakove Crohnove bolest. U razdoblju od tri mjeseca bolesnici su dobivali 2000 IU / dan vitamina D, u odnosu na kontrolnu placebo skupinu. U ispitivanoj skupini utvrđene su značajno veće serumske koncentracije 25(OH)D, veće koncentracije protuupalnog peptida LL-37 i bolje održavanje permeabilnosti crijeva u odnosu na placebo skupinu. Pacijenti s razinom 25(OH)D \geq 75 nmol/L imali su značajno niži CRP i značajno niži indeks bolesti (64).

Drugo istraživanje, koje je trajalo dvanaest mjeseci uključilo je 96 bolesnika u remisiji. U bolesnika koji su liječeni peroralnim unosom 1200 IU vitamina D/dnevno, povećala se razina 25(OH)D u serumu s prosječnih 69 nmol/L do srednjih 96 nmol/L, već nakon 3 mjeseca. Stopa relapsa bila je niža u bolesnika liječenih vitaminom D (13%) nego u bolesnika liječenih placebo (29%) (65). Slično tome, prospektivna petogodišnja longitudinalna studija u kojoj je sudjelovalo 965 bolesnika s upalnom bolesti crijeva utvrdila je povezanost između razine vitamina D i zdravstvenih ishoda. U bolesnika koji su imali razine 25(OH)D <75 nmol/L pri uključivanju u studiju i tijekom praćenja, njih 30%, imali su znatno veću potrebu za više lijekova (glukokortikoidi, biološki lijekovi i opoidi), više CT skeniranja, hospitalizacija i operacija, nego oni s razinom 25(OH)D \geq 75 nmol/L (66).

Iako postoji malo randomiziranih kontroliranih interventnih studija o utjecaju terapije vitaminom D na Crohnovu bolest, dosadašnji rezultati upućuju na potencijal vitamina D u smanjenju aktivnosti bolesti i upale, te produženju remisije. Kao što je prije navedeno istraživanja su pokazala da je nedostatak vitamina D koji prevladava u upalnim bolestima crijeva obrnuto povezan s aktivnošću bolesti, češćim relapsima, većim postoperativnim recidivima, lošijom kvalitetom života i općenito neadekvatnim odgovorom na biološke pripravke u usporedbi s bolesnicima s normalnim ili visokim razinama 25(OH)D. Ipak, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se definirala optimalna terapijska razina 25(OH)D kod Crohnove bolesti (59,65-67).

1.2.6 Srčano žilne bolesti

Visoka prevalencija nedostatka vitamina D u svijetu povezuje se s nepovoljnim zdravstvenim ishodima u koje spada veći rizik od srčano-žilnih bolesti, hipertenzije i cerebrovaskularnih bolesti. Manjak vitamina D povezuje se sa srčano-žilnim čimbenicima rizika, povećanjem sinteze renina i angiotenzina II, što dovodi do vazokonstrikcije i razvoja hipertenzije (68).

Ispitivanja na eksperimentalnom modelu životinja pokazala su da vitamin D smanjuje aktivnost renin angiotenzin sustav (RAS). Korišten je genetski model istraživanja s ciljanom ablacijom gena VDR za 1 alfa hidroksilazu. Miševi s nedostatkom 1 alfa hidroksilaze nesposobni da sintetiziraju 1,25(OH)₂D razvili su hipertenziju, srčanu hipertrofiju i oslabljenu srčanu sistoličku funkciju, zbog aktiviranja RAS-a. Primjenom 1,25(OH)₂D miševi su normalizirali RAS, krvni tlak, srčanu hipertrofiju i srčane funkcije (69).

Mehanizam kako vitamin D može poboljšati ishode srčano-žilnih bolesti nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, hipoteze uključuju učinke na RAS, na kontrolu glikemije, upalne citokine, izravne učinke na srce i krvne žile. Izravni učinak vitamina D na srčano-žilni sustav očituje se djelovanjem na regulaciju rasta i proliferaciju stanica glatkih mišića krvnih žila i kardiomiocita, dotokom kalcija u stanicu. Smatra se da djeluje protuupalno, inhibicijom proaterogenih T limfocita i očuvanjem endotelne funkcije ekspresijom VDR-a (70).

Starije odrasle osobe izložene su povećanom riziku za nedostatak vitamina D, uglavnom zbog smanjenog unosa vitamina D i smanjene kožne sinteze. Tako je nedostatak vitamina D moguć u bolestima povezanih sa starenjem poput srčano-žilnih bolesti i hipertenzije, kao i dijabetes tipa 2, raka, pada kognitivnih funkcija, depresije i osteoporoze (71,72).

U metaanalizi 19 prospektivnih studija u koje je bilo uključeno 6123 sudionika, Wang i sur. pokazali su linearno obrnutu povezanost između cirkulirajuće razine vitamina D i rizika od srčano-žilnih bolesti. Značajna povezanost rizika od srčano-žilnih bolesti utvrđena je kod razina 25(OH)D u rasponu od 20 do približno 60 nmol/L (73).

Slično je pokazalo i istraživanje Kestenbaum i sur. koji su tijekom 14 godina pratili 2312 ispitanika starijih od 65 godina bez srčano-žilnih bolesti u početnoj fazi praćenja. Cilj je bio procijeniti povezanost koncentracija 25(OH)D i PTH odvojeno i u kombinaciji, s incidentnim srčano-žilnim događajima i smrtnošću. Među ispitanicima je nađeno 17% osoba s koncentracijom 25(OH)D <37,5 nmol/L i 25% s koncentracijom PTH u serumu ≥ 65 pg / ml.

Niske serumske koncentracije 25(OH)D bile su povezane s 29% većim rizikom od smrtnosti, a povišene serumske koncentracije PTH s 30% većim rizikom od zatajenja srca. Svaki 25nmol/L niža koncentracija 25(OH)D dovela je do 9% većeg relativnog rizika od smrtnosti i 25% većeg relativnog rizika od infarkta miokarda. Nije bilo dokaza o zajedničkoj interakciji serumskih koncentracija 25(OH)D i PTH na srčano-žilne događaje pa se smatra da vitamin D i PTH utječu na rizik za srčano-žilne bolesti različitim mehanizmima (74).

Veliko, treće po redu, nacionalno istraživanje o zdravlju i prehrani, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) promatralo je razinu 25(OH)D u serumu u odnosu na čimbenike rizika za srčano-žilne bolesti. U ispitivanje je uključeno 12644 odraslih osoba u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) u petogodišnjem razdoblju. Pokazalo se da populacije s niskim statusom vitamina D, poput crnaca, imaju povišen krvni tlak u usporedbi s bijelcima. Istraživalo se može li niska razina 25(OH)D objasniti povećani krvni tlak u crnaca. Nađeno je da je prosječni serumski 25(OH)D bio najniži u nelatino crnaca (49 nmol/L), zatim u meksičkih Amerikanaca (68 nmol/L), a najviši je bio kod nelatino bijelaca (79 nmol/L), prilagođavajući se dobi, spolu, etničkoj pripadnosti i fizičkoj aktivnosti. Obrnuta povezanost između 25(OH)D i sistoličkog krvnog tlaka bila je jača kod sudionika starih ≥ 50 godina u odnosu na mlađe (75).

Još uvijek nije utvrđeno je li vitamin D uzročni čimbenik ili prikladan biomarker srčano-žilnih bolesti. U fiziološkim dozama učinkovito povećava razine 25(OH)D u krvi, no klinički je neučinkovit kao sredstvo za snižavanje krvnog tlaka i ne može se koristiti kao antihipertenzivno sredstvo. Za sada nijedno od glavnih kardioloških društava nije dalo preporuke za optimalni dodatak u srčano-žilnim bolestima. Suplementacija u kohortama starijih odraslih osoba može biti prekasna, no i skromna poboljšanja mogu sniziti rizik od štetnih ishoda i donijeti značajnu zdravstvenu dobrobit. Povišene vrijednosti krvnog tlaka i lipida povezani s nedostatkom

25(OH)D nisu česti i klinički značajni u dječijoj dobi , no mogu imati dugoročne kliničke posljedice (18-20).

Na temelju pozitivnog učinka na zdravlje mišićno-koštanog sustava preporučeno je održavati minimalne razine serumskog 25(OH)D iznad 75,0 nmol/L (76).

Potrebno je istražiti prednosti suplementacije vitaminom D u većim kliničkim studijama kako bi uspješno snizili razine značajnih zdravstvenih problema.

1.2.7 Maligne bolesti

Vitamin D danas, više nego ikad, privlači pozornosti svojom mogućom ulogom u epidemiologiji i liječenju raka. Još u prošlom stoljeću Garland i suradnici bili su prvi koji su postavili hipotezu o odnosu između izlaganja suncu i proizvodnje vitamina D i rizika od kolorektalnog karcinoma. Zaključili su da je učestalost i smrtnost od kolorektalnog karcinoma veća kod ljudi koji su imali manje izloženosti suncu, poput velikih gradova i ruralnih područja na većim geografskim širinama (77). Od tada su mnoge epidemiološke studije podržale i proširile hipotezu o povezanosti niske izloženost suncu i visokog rizik različitih vrsta karcinoma (78-80).

Manjak vitamina D primijećen u bolesnika s različitim vrstama karcinoma pokrenuo je interes za otkrivanjem mogućeg patofiziološkog značaja vitamina D i utjecaja vitamina D na tijek malignih bolesti. Dvostruka priroda vitamina D (supresor aktivnog imuniteta i induktor urođene imunosti) čini ga zanimljivim u području onkologije (81,82). Zadnjih desetljeća istražuje se važnost polimorfizama VDR za različite vrste raka, rizika od pojave raka i prognozu. U pojavi raka istražuje se i mogući utjecaj serumske razine 25(OH)D i izloženosti UV zračenju u interakciji s drugim čimbenicima kao što su unos kalcija, vitamina D i pretilost, ovisno o genotipu VDR-a. Podaci koji ukazuju na povezanost polimorfizma VDR-a i rizika od raka

najjači su za karcinom dojke (Bsm1, Fok1), rak prostate (Fok1), maligni melanom (Fok1) i karcinom bubrega (Taq1) (81).

Istraživanja su pokazala da vitamin D djeluju na regulaciju interleukinskih i T regulatornih limfocita. Blokira T pomoćne citokine kao što su IL-2, IL-10, IL-32, interferon- γ , IL-17, IL-11 i dovodi do promjene u signalnom molekularnom uzorku povezanom sa oštećenjem kod različitih bolesti, liječenju i prevenciji raka (14,19,81-82). Vitamin D posjeduje anti proliferativni učinak, inhibira angiogenezu i dovodi do odumiranja određenih tumorskih staničnih linija (82).

Studije su ukazale na bolje zdravstvene ishode povezane s višim razinama VD u bolesnik s melanomom i AML (akutnom mijeloičnom leukemijom) (83,84). Ogabah i suradnici istraživali su dvije kohortne skupine s dijagnozom melanoma na početku bolesti u gradskom području Barcelone. U prvoj kohorti mjerila se razina 25(OH)D u bolesnika s melanomom. U drugoj skupini istraživala se povezanost između varijacija VDR i broja nevusa u bolesnika s melanomom gdje je niski broj nevusa bio < 50 nevusa, a visoki > 100 nevusa. U prvoj skupini 68% bolesnika u vrijeme dijagnoze melanoma imalo je suboptimalne razine 25(OH)D ($\leq 62,5$ nmol/L). U drugoj skupini bolesnika gdje se istraživala povezanost VDR i broja nevusa u melanomu otkrilo se da je polimorfizam VDR-a, SNP rs7975218 povezan s manjim brojem nevusa. Pacijenti s višestrukim brojem nevusa imali su više multiplih melanoma (55%) i bili su mlađi (medijan 39 godina) dok su bolesnici s nekoliko nevusa imali manje multiplih melanoma (20%) i bili su stariji (medijan 49 godina). Visoka prevalencija sub-optimalnih razina 25(OH)D među pacijentima s melanomom i povezanost polimorfizma SNP rs7975128 s malim brojem nevusa u primarnom melanomu, sugerira uključenost VDR-a i vitamina D u osjetljivosti na melanom (83).

U istraživanju u pacijenata s AML procjenjivala se serumska razina 25(OH)D od 0. do 28. dana liječenja. Cilj je bio procijeniti mogući utjecaj 25(OH)D na postizanje potpune remisije, brzinu

relapsa i dužinu hospitalizacije. Od 65 uključenih bolesnika, čak 81,5% bolesnika s AML-om imalo je razinu 25(OH)D <20 ng / ml (50 nmol/L). Nisu nađene značajne razlike u dobi, spolu ili indeksu tjelesne mase (ITM) između bolesnika s normalnom ili sniženom razinom 25(OH)D. Utvrđena je značajna razlika u postizanju potpune remisije između bolesnika s dovoljnim razinama 25(OH)D i bolesnika s deficitom. Naime, bolesnici s deficitom 25(OH)D bili su duže u bolnici od onih s dovoljnim razinama. Bolesnici s deficitom imali su višu razinu alkalne fosfataze u serumu vjerovatno zbog niske razine 25(OH)D povezane sa sekundarnim hiperparatiroidizmom i abnormalnom mineralizacijom kostiju. Srednja razina 25(OH)D 28. dana liječenja bila je značajno niža od početka liječenja (84).

Vitamin D i njegovi analozi inhibiraju napredovanje staničnog ciklusa i rast tumorskih stanica u nekoliko staničnih linija raka, tako da sprečavaju proliferaciju stanica, induciraju apoptozu ili suzbijaju ekspresiju molekula stanične adhezije i faktora rasta koji pridonose metastazi raka (85,86). Metastatski potencijal i progresija tumora utječu na signalizaciju VDR-a, pa razina vitamina D u serumu u određenoj mjeri pokazuje obrnutu povezanost s rizikom od razvoja kolorektalnog karcinoma, karcinoma prostate, karcinoma dojke, melanoma i leukemije (87,88). Općenito, stanice raka izložene vitaminu D imaju manje metastatskog potencijala, uslijed modulacije ekspresije različitih površinskih proteina, što pokazuju istraživanja na karcinomu prostate i dojke (89,90).

Uspoređujući kategorije visokog i niskog unosa kalcija i vitamina D dokazano je smanjenje rizika za kolorektalni karcinom za otprilike 20-30% kod visokog unosa VD (91). Održavanje serumskih koncentracija 25(OH)D iznad 32 ng/ml (80 nmol/L) kod pojedinaca koji imaju deficit vitamina D može pomoći u sprječavanju karcinoma, osteoporoze, prijeloma, infekcija i srčano-žilnih bolesti. Zaključuje se da dnevni unos vitamina D od 1000 UI može povećati razinu vitamina D u serumu kod većine starijih osoba i značajno smanjiti učestalost kolorektalnog karcinoma uz minimalan rizik (92).

Studije vezane za unos ili status vitamina D povezan s karcinom u djece vrlo su rijetke. Rezultati studije koja je uspoređivala razinu VD kod maligno bolesne i zdrave djece nisu pokazali statistički značajnu razliku u razinama vitamina D, te su sva djeca imala nisku razinu VD. No, među maligno oboljelom djecom od retinoblastoma, leukemije, limfoma, tumora kostiju i ostalih tumora bilo je statistički značajne razlike u razinama VD, gdje su najniže razine VD imala djeca oboljela od retinoblastoma (93).

U opservacijskoj retrospektivnoj studiji, mjerile su se razine 25(OH)D u maligno oboljele 68 djece i 30 zdrave djece iz kontrolne skupine, te se procjenjivao učinak suplementacije VD. Na početku studije nije utvrđena značajna razlika između razine 25(OH)D u bolesnika u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. Razina 25(OH)D bila je značajno viša u pacijenata koji su tijekom 12 mjeseci uzimali oralni vitamin D od 50 000 IU/mjesečno u usporedbi s pacijentima koji su uzimali 1000 IU dnevno. Ovi rezultati ukazuju da oralna primjena većih doza vitamina D može pomoći kod održavanja dostatnih razina 25(OH)D u maligno oboljele djece (94).

Za razliku od navedenih istraživanja, u nekima je nađena povećana učestalost insuficijencije vitamina D u djece s malignomom (80,39%) u usporedbi s zdravim kontrolama (50,98%) kao i znatno niža srednja vrijednost vitamina D u oboljele djeca (57 nmol/L) u usporedbi s kontrolama (82,5 nmol/L). Autori navode da su maligno oboljela djeca starija od 6 godina imala veće šanse za razvoj insuficijencije vitamina D kao i djeca oboljela od hematoloških malignih oboljenja (95).

U prospektivnoj opservacijskoj studiji Bhattacharya i suradnika bilo je uključeno 93 djece u dobi od 1-15 godina s novo dijagnosticiranom ALL (akutna limfatička leukemija). Ispitivanje razina 25(OH)D provedeno je na početku i na kraju kemoterapije. Pokazalo se da u bolesnika s ALL prevladava manjak vitamina D i povezan je sa lošijim ishodom bolesti. Utvrđen je nedostatak vitamina D u 84,95% ispitivane populacije, 80,6% djece završilo je kemoterapiju, 9,7% djece napustilo je liječenje, a 9,7% djece tijekom terapije je umrlo. Razina vitamina D

bila je značajno niža u djece koja su umrla, u onih koji su imala komplikacije, u djevojčica i onih s ALL visokog rizika (96).

Djeca i adolescenti s malignomima potencijalno su izloženi visokom riziku od nedostatka vitamina D zbog ograničene fizičke aktivnosti, smanjenog izlaganja sunčevoj svjetlosti, lošije prehrane, kemoterapije i njenih komplikacija. Iako malobrojna, istraživanja u djece oboljelih od karcinoma pokazala su povećanu prevalenciju insuficijencije vitamina D. Stoga je preporučljivo rutinsko mjerenje razine vitamina D u maligno oboljele djece i nadoknada VD. Unatoč dokazima o antikancerogenim učincima D vitamina in vitro na specifičnim stanicama karcinoma, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdile specifične antikancerogene aktivnosti vitamina D i stvorilo nove mogućnosti u borbi protiv malignih bolesti.

1.2.8 Autizam

Poremećaj iz autističkog spektra (engl. Autism Spectrum Disorder - ASD) neurorazvojni je poremećaj nastao pretežno genetskom etiologijom uz složenu interakciju čimbenika okoliša. Karakterizira ga deficit u verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji. Vitamin D je okolišni čimbenik koji ima ulogu u homeostazi i neurorazvoju mozga pa se pretpostavlja da ima visoku razinu utjecaja na rizik za razvoj autizma (97,98).

Prevalencija ASD posljednjih godina sve je veća i nedavne procjene govore o stopama od 90 do 250 na 10.000 u usporedbi s prethodnim stopama manjim od 10 na 10.000 pojedinaca (99-101). Povećanje prevalencije ASD dijelom se javlja zbog povećanog prijavljivanja poremećaja, poboljšanih dijagnostičkih kriterija i povećane svijesti o samom poremećaju (102). S obzirom na kompleksnost genetskih i okolišnih čimbenika u razvoju ASD-a, još je 2008. Cannell objavio hipotezu da je nizak status vitamina D, bilo tijekom fetalnog života ili ranog djetinjstva, važan čimbenik za razvoj ASD-a (103).

Status VD u dojenčadi povezan je s razinom vitamina D u majke tijekom trudnoće. Nizak majčin (prenatalni) vitamin D tijekom trudnoće može djelovati kao čimbenik rizika za prijevremeni porođaj, abnormalni razvoj mozga djeteta i povećani rizik za neurološke bolesti (104). Smatra se da veće serumske koncentracije 25-hidroksivitamina D u ranom životu mogu smanjiti rizik od autizma. Tako su znanstvenici iz Švedske istraživali razinu 25(OH)D u braće i sestara od kojih je jedno imalo autizam. Ispitivane su dvije kohorte od kojih su jedni bila djeca skandinavskih roditelja (švedskog podrijetla), a druga su skupina bila djeca roditelja neskandinavskog podrijetla (drugog europskog, afričkog/bliskoistočnog podrijetla). Retrospektivno su analizirani uzorci krvi iz baze Centra za nasljedne metaboličke bolesti (Centre for Inherited Metabolic Diseases, the Karolinska University Hospital in Stockholm) gdje su sva novorođenčad testirana na određene neuro-metaboličke poremećaje. Djece s autizmom imala su značajno niže razine vitamina D u usporedbi s braćom i sestrama bez autizma. Sva djeca roditelja neskandinavske nacionalnosti bez obzira na autizam imala su niži prosjek serumskog 25(OH)D u odnosu na djecu skandinavskog podrijetla. Srednja vrijednost 25(OH)D u skandinavske djece s autizmom bila je 34,5 ng/ml (86 nmol/L), u neskandinavske djece europskog podrijetla 23,1 ng/ml (57,75 nmol/L), a u djece bliskoistočnog /afričkog podrijetla 8,4 ng/ml (21 nmol/L). Srednju vrijednost 25(OH)D u braće i sestara skandinavskog podrijetla bila je 46,8 ng/ml (117 nmol/L), u djece neskandinavskog, drugog europskog podrijetla 31,2 ng/ml (78 nmol/L), u djece, blisko istočnog i afričkog podrijetla 9,2 ng/ml (23 nmol/L). Utjecaj na serumske razine 25(OH)D nisu imali način prehrane i sezonske varijacije s obzirom da se radilo o uzorcima krvi novorođenčadi (105). U ovom istraživanju rezultati nižih vrijednosti 25(OH)D u neskandinavske djece sa autizmom i bez autizma moguće su odraz etničke pripadnosti i tamnije boje kože djece afričko /bliskoistočnog porijekla, nižeg statusa VD njihovih majki vezano uz životni stil prekrivanja odjećom većeg dijela tijela, te načina prehrane neskandinavskih majki koje tijekom života unose manje vitamina D od skandinavskih

majki (tuna, losos, bakalar). Kao što je navedeno u prethodnim istraživanjima, neurorazvojne teškoće zbog niskog status vitamina D tijekom trudnoće majke, fetalnog života ili ranog djetinjstva mogu biti uzrokom povećanog rizika za autizam.

Saad i suradnici u svom istraživanju ukazali su na korisne učinke suplementacije vitaminom D na simptome ASD-a u djece s deficitom vitamina D. Provedeno je istraživanje kod 122 djece s ASD-om kako bise procjenio status 25(OH)D i odnos između nedostatka vitamina D i težine autizma, te suplementacije vitaminom D. Deficit vitamina D imalo je 57% djece dok je 30% imalo insuficijenciju vitamina D. Srednja razina 25(OH)D u bolesnika s teškim autizmom bila je značajno niža od one u bolesnika s blagim / umjerenim autizmom. Razine 25(OH)D u serumu imale su značajno negativnu povezanost s rezultatima skale za dječji autizam . Od 106 djece s niskom razinom 25(OH)D u serumu (<75 nmol/L) koja su dobivala suplementaciju vitamina D3 od 300 IU / kg / dan, tijekom 3 mjeseca, 83 djece završilo je suplementaciju VD do kraja ispitivanja. Značajno poboljšanje simptoma bolesti u kontroli ponašanja, stereotipizaciji, kontaktu očima i rasponu pažnje imalo je 80,72% ispitanika koji su završili suplementaciju vitaminom D3 nakon tri mjeseca (106).

Studija provedena u SAD pokazala je da je stopa autizma najviša u regijama s najnižim dozama ultraljubičastog zračenja (UVB) i oslabljenim stvaranjem UVB-a (posebno u područjima s visokim zagađenjem zraka). Dokazana je obrnuta povezanost između solarne UVB doze, razina VD i prevalencije autizma, te je u osoba s autizmom preporuka koncentracija 25-hidroksivitamina D u serumu iznad 30 ng/ml (75 nmol/l) (107).

Novija istraživanja govore da bi problematično socijalno ponašanje u djece s autizmom moglo biti povezano s nedostatkom vitamina D i nenormalnom razinom serotonina (108-109).

Viša razina serotonina povezana je s genom aktiviranim vitaminom D, koji proizvodi enzim triptofan hidrosilazu 2 (TPH-2). On pretvara triptofan u 5-hidroksitriptamin (serotonin) što

dovodi do više razine proizvodnje serotonina (108-110). Daljnja istraživanja o povezanosti nedostatka vitamina D i autizma svakako su potrebna i opravdana.

1.3 Rizični čimbenici za nedostatak vitamina D u djece

Prevalencija i čimbenici rizika za hipovitaminozu D najveći su u: djece majki koje su u trudnoći imale manjak VD, kod prehrane koja uključuje samo dojenje i nakon 6 mjeseca života djeteta (ljudsko mlijeko sadrži vitamin D manje od 40 IU / L), kod neuhranjenosti i pretilosti, kod pojedinih kroničnih bolesti i kronične upotrebe pojedinih lijekova, u djece s tamnijom pigmentacijom kože, onih koji se nedovoljno izlažu suncu ili žive na sjevernim geografskim širinama, te u zimskom razdoblju godine (111).

Općenito, hipovitaminoza D može biti posljedica neadekvatnog unosa vitamina D u prehrani, nedovoljne izloženosti sunčevoj svjetlosti, poremećaja i stanja koji smanjuju apsorpciju vitamina D i narušavaju pretvorbu u aktivne metabolite. Uz to, životne navike, etnička pripadnost i genetski polimorfizmi, u varijabilnoj kombinaciji, utječu na status vitamina D i rizik od hipovitaminoze D (2,9,10,19).

Veća učestalost hipovitaminoze D kod pretila djece i adolescenata posljedica je smanjene bioraspoloživosti vitamina D, u mastima topljivog pro hormona koji se skladišti u masnom tkivu. Štoviše, adiponektin je nedavno identificiran kao ključni plazma protein koji povezuje nedostatak vitamina D s pedijatrijskom debljinom, te je pretilost jedan od rizičnih čimbenika za nedostatak vitamina D (25). Istraživanja ukazuju na rizik za hipovitaminozu D kod nepravilne prehrane adolescenata uslijed konzumacije nutritivno siromašne brze hrane koja dovodi do pretilosti. Također, kronična upotreba lijekova (antikonvulziva, antacida koji sadrže aluminij, rifampicina, izoniazida, antifungicidnih i antiretrovirusnih lijekova i glukokortikoida), kronične bolesti i stanja (malapsorpcija, zatajenja jetre, bilijarna atrezija, kronična bubrežna insuficijencija, pretilost, cistična fibroza, upalne crijevne bolesti, astma, hemoglobinopatija

srpastih stanica) utječu na metabolizam i bioraspoloživost vitamina D što dovode do rizika za hipovitaminozu D (12,16, 48, 54,111).

Nedostatak vitamina D u trudnoći majke stvara rizik za nedostatak vitamina D u novorođenčeta i može dovesti do hipokalcemije i hipokalcemičnih napada kao najozbiljnije posljedice nedostatka VD. Simptomi teške hipokalcemije uslijed nedostatka vitamina D pojavljuju se u razdobljima brzog rasta, uključuju paresteziju, ukočenost, laringospazam, grčeve mišića, Chvostekove i Trousseauove znakove, tetaniju i napadaje (112).

Desetljećima se smatralo da je vitamin D važan za trudnicu i njezin plod samo za održavanje homeostaze kalcija i cjelovitosti skeleta, pa su istraživanja tijekom tih desetljeća bila usmjerena na odgovore što je potrebno da se spriječi hipokalcemija i osteomalacija majke i nerazvijenost kostiju i rahitis kod djece (4, 6, 13, 113).

Novija istraživanja pokazala su ekstraskelletne i imunološke učinke vitamina D što je dovelo do dodatnog sagledavanja problematike vitamina D tijekom trudnoće. Naime, studije su povezale manjak vitamina D kod majke s različitim štetnim zdravstvenim ishodima koji uključuju abnormalne obrasce rasta fetusa, nepovoljne ishode rođenja poput prijevremenog poroda, reproduktivne teškoće i preeklampsiju. Majčina hipovitaminoza D tijekom trudnoće povezuje se s povećanim rizikom od autizma, respiratornih infekcija, hripavca i tuberkuloze tijekom ranog djetinjstva (104, 114,115). Razina vitamina D fetusa potpuno ovisi o statusu vitamina D majke. Koncentracije 25(OH)D u krvi iz pupkovine su oko 50 do 80% majčine koncentracije 25(OH)D što naglašava važnost adekvatne opskrbe vitaminom D kod trudnica (116).

Sistematski pregled Piltza i sur. pokazao je da je nedovoljna razina vitamina D u trudnica i dojilja vrlo česta u svijetu. Koncentracije 25(OH)D ispod 25-50 nmol/L tijekom trudnoće zabilježene su u 64% trudnica i 9% dojilja u SAD-u, te 57% trudnica i 23% dojilja u Europi. Prevalencija nedostatka vitamina D posebno je velika tijekom zime, pa se pokazalo da je 67% njemačkih trudnica u zimskoj sezoni imalo koncentraciju 25(OH) u serumu ispod 25 nmol/L.

Kako bi se osigurala preporučena koncentracija 25(OH)D od najmanje 25 do 50 nmol/L za zaštitu koštanog zdravlja fetusa i dojenčadi, preporuka je unosa dodatka vitamina D od 800 do 1000 IU dnevno tijekom trudnoće (117).

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila optimalna doza vitamina D tijekom trudnoće s obzirom na razlike u genotipu, indeksu tjelesne mase, statusa VD u trenutku začeća, izlaganju suncu, zemljopisnoj širini i drugim čimbenicima.

Osobe tamne boje kože s visokom razinom melanina imaju slabiju sposobnost sinteze D vitamina kao i oni koje žive u područjima s nekoliko sati sunčeve svjetlosti, te su izložene povećanom riziku od nedostatka vitamina D. Dvostruko slijepo randomizirano kliničko ispitivanje Öhlundi sur. pokazalo je da osobe tamne putu trebaju 3-5 puta dulje izlaganje suncu kako bi proizvele istu količinu D vitamina. Tako se prema nordijskim prehrabnim preporukama, dodaci vitamina D od 10 µg/dnevno preporučuju se za svu djecu od 1 tjedna do 2 godine života, a za tamnoputu djecu sve do pete godine života (118).

Presječna studija Yeuma i sur. ukazuje na geografski položaj kao značajnu odrednicu u koncentraciji 25(OH)D u serumu. Kod osoba koje žive na prostorima veće zemljopisne širine (iznad 35°N geografske širine) s nekoliko sati sunčeve svjetlosti ustanovljene su niže razine VD, a zemljopisna razlika od 1-2 stupnja može biti značajna. Stoga se na ovim područjima preporuča dodatno duže izlaganje sunčevoj svjetlosti i/ili nadoknada VD (119).

Prema Barreau i sur. epidemiološke studije su ukazale na veću prevalenciju hipovitaminoze D u područjima s većim onečišćenjem zraka bez obzira na zemljopisnu širinu ispitivanih područja jer onečišćenje zraka smanjuje izlaganje suncu, posebno UVB zračenju (120).

Na sezonski rizik od hipovitaminoze D ukazuju Mazzoleni i sur. čije istraživanje pokazuje veću prevalenciju hipovitaminoze D u djece tijekom zime i proljeća. Količina vitamina D proizvedena i pohranjena od svibnja do rujna nije dovoljno jamstvo optimalnog statusa vitamina D tijekom preostalih mjeseci u godini, osobito u prisutnosti čimbenika koji ograničavaju

izloženost ljetnom suncu. U svom istraživanju mjerili su razinu serumskog 25(OH)D u 203 djece kroz pet godina. Jednoj skupini su davali 1500 IU vitamina D3 / dan od studenog do travnja, a kontrolna skupina nije primala nikakve dodatke vitamina D tijekom posljednjih 12 mjeseci. Djeca koja nisu dobivala vitamin D imala su prosječnu razinu 25(OH)D < 50 nmol/L u prva 4 mjeseca godine, a tek su krajem ljeta dosegli razinu od 75 nmol/L. Djeca koja su dobivala suplementaciju imala su prosječnu razinu vitamina D > 60 nmol/L i izvan razdoblja uzimanja nadoknade vitamina D, a dosezale su razine > 90 nmol/L. Za svakih dodatnih 100 IU VD dnevno ustanovio se porast serumskog 25(OH)D od 0,93 ng/ml u predškolskom, 0,59 ng/ml u školskom uzrastu i 0,33 ng / ml, u adolescenata (121).

Smjernice stručnih društava o potrebi nadoknade VD su različite i svakako ih treba razmotriti u skladu s modifikacijom životnog stila. Kanadsko pedijatrijsko društvo (Canadian Paediatric Society) upućuje na razdoblje nadoknade od listopada do ožujka na zemljopisnim širinama od 52 ° N (122). Srednjoeuropske smjernice (Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency) preporučuju profilaksu između rujna i travnja ili tijekom cijele godine ako ljeti nije osigurana dovoljna sinteza vitamina D putem kože (123). Američka akademija za pedijatriju (American Academy of Pediatrics) preporuča izalaganje dojenčadi sunčevoj svjetlosti i dnevni unos vitamina D u dojenčadi, djece i adolescenata od 400 IU neovosno o godišnjem dobu (124).

1.4 Epidemiologija hipovitaminoze D

Brojne studije o statusu vitamina D ukazuju na gotovo pandemijske razmjere nedostatka vitamina D u ljudi širom svijeta. Prema postojećim studijama Lips i suradnici ukazuju da je nedostatak vitamina D (vitamin D deficijencija, VDD), 25(OH)D < 50 nmol/L čest u Europi i na Bliskom istoku. Prevalencija VDD na sjeveru Europe je oko 20% , u zapadnoj, južnoj i

istočnoj Europi 30-60%, dok je u bliskoistočnim zemljama oko 80-90%. Teški nedostatak serumskog 25(OH)D <30 nmol/L nađen je u više od 10-13% Europljana, a status serumskog 25(OH)D <50 nmol/L imalo je 40% europske populacije (125).

Na visoku prevalenciju hipovitaminoze D širom svijeta, neovisno o dobi, ukazuju Saggese i suradnici. Oni su ukazali na podatke američke nacionalnog istraživanja o zdravlju (National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004) gdje se za pedijatrijsku kohortu (od 1–11 godina) VDD kreće u rasponu od 9–18%, odnosno od 51–61% za hipovitaminozu D (126). Provedena metaanaliza na kohortnim studijama europske pedijatrijske populacije u dobi od 1–18 godina pokazala je prevalenciju VDD od 4–7%, u dobi 1–6 godina, 1-8%, u dobi od 7–14 godina i 12–40% u dobi od 15–18 godina. Ova studija obuhvatila je analizu 14 populacijskih studija gdje se koristio međunarodni protokol standardiziranih vrijednosti 25(OH)D u reprezentativnoj dječijoj/adolescentnoj i odrasloj/starijoj populaciji. Bez obzira na dobnu skupinu, etničku pripadnost i zemljopisnu širinu, pokazalo se da je 13% od 55.844 Europljana imalo teški nedostatak VD, serumске koncentracije 25(OH)D <30 nmol/L . Prevalencija razine 25(OH)D <50 nmol/L (VDD) nađena je kod 40,4% Europljana. Tamnopute etničke podskupine imale su mnogo veću (3 do 71 put) prevalenciju serumске vrijednosti 25(OH)D < 30 nmol/L u odnosu na bijelu populaciju (127).

Studija o optimalnom unosu vitamina D prehranom (engl. Food-based solutions for optimal vitamin D nutrition and health through the life cycle, ODIN) obuhvatila je međunarodne standardizirane podatke o stanju vitamina D u 13% Europske populacije (19 država) koja živi na geografskoj širini od 35° do 69°. Nacionalno reprezentativnim istraživanjima pokazana je prevalencija teškog nedostatka vitamina D od 12,5–15,2% u Njemačkoj, 12,3% u Irskoj i 22% u Velikoj Britaniji. Stope prevalencije otprilike su dvostruko veće od onih zabilježenih u SAD-u (5,9%) i Kanadi (7,4%) (128).

Pregledom 41 studije, prevalencija hipovitaminoze D u regiji Bliskog Istoka i Sjeverne Afrike (koji imaju najmanje 300 sunčanih dana godišnje) kretala se u rasponu od 12–96% kod djece i adolescenata, te 54–90% u trudnica. U odraslih se kretala između 44 i 96%, a prosjek 25(OH)D varirao je između 27,5 nmol/L i 50 nmol/L. Značajni prediktori niske razine 25(OH)D bili su ženski spol, povećanje indeksa tjelesne mase i dobi, zimska sezona, zaštita od sunca, niži socioekonomski status i veća zemljopisna širina (129).

Nedostatku VD osobito su podložna bolesna djeca, pa podaci studije u SAD-u pokazuju deficijenciju vitamina D kod 35-70% kritično bolesne djece (130). Nedavno istraživanje u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split pokazalo je u 90% djece hospitalizirane zbog akutne limfoblastične leukemije VDD (131).

Porast učestalosti nedostatka vitamina D, pojavljivanja deficita vitamina D u djece koja žive u razvijenim zemljama, zabilježene nedovoljne koncentracije vitamina u oko 70% djece u dobi od 1 do 21 godinu i spoznaja o utjecaju vitamina D na različite zdravstvene aspekte govori o važnosti vitamina D u javnom zdravstvu (127-129). Zato je u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod osjetljivih skupina, posebice djece potrebno osigurati odgovarajuće razine vitamina D kako bi prevenirali mogući razvoj bolesti uzrokovanih nedostatkom vitamina D. Navedeni podaci upućuju na važnost praćenja razina vitamina D ne samo u dojenačkoj dobi, već kroz cijelu pedijatrijsku i adolescentnu dob.

Europsko društvo za kalcificirano tkivo (European Calcified Tissue Society, ECTS) savjetuje poboljšanje statusa vitamina D pomoću obogaćivanja hrane i uporabe dodataka vitamina D u rizičnim skupinama koje uključuju malu djecu u dobi do 3 godine, adolescente, trudnice, starije osobe (posebno institucionalizirane) i nezapadne imigrante. Obogaćivanje hrane dodavanjem vitamina D mliječnim proizvodima, kruhu i žitaricama može poboljšati status vitamina D cijele populacije uz praćenje moguće intoksikacije (125). Rezultati islandske studije sugeriraju potrebu za unosom vitamina D iz hrane ili dodataka VD, osobito u zemljama smještenim na

višim geografskim širinama gdje je kožna sinteza vitamina D izazvana sunčevom svjetlošću ograničena (132). Kanadske i američke studije provedene među djecom utvrdile su pozitivne učinke obogaćivanja mlijeka i mliječnih proizvoda na porast srednje koncentracije 25(OH)D u serumu i manji rizik za niže razine VD (133). Rezultati istraživanja u Ujedinjenom Kraljevstvu (United Kingdom, UK) i Nizozemskoj pokazala su da bi obogaćivanje hrane vitaminom D mogao biti najučinkovitiji način poboljšanja statusa vitamina D u djece (134,135). Od 2003. g. u Finskoj se provodi program obogaćivanja mliječnih proizvoda i namaza vitaminom D (136). Istraživanja provedena na različitim kontinentima u različitim dobnim skupinama pokazala su da je svijest o izvorima VD i njegovoj ulozi u ljudskom tijelu nedovoljna. Buduća istraživanja trebala bi uključivati i genetske studije kako bi se bolje definirala pojedinačna osjetljivost za nedostatak vitamina D i riješio utjecaj nedostatka vitamina D na dugoročne nekoštane ishode. Spoznaje o ovoj problematici i dalje rastu ukazujući na važnost edukacije roditelja što može biti jedan od ključnih elemenata u suzbijanju raširenosti nedostatka VD (137).

1.5 Vitamin D i tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost (TA) je svaki pokret tijela kojeg proizvode skeletni mišići što rezultira većom potrošnjom energije. Mnogobrojne su fiziološke dobrobiti TA kao poboljšanje srčano-žilnog zdravlja, bolja hormonalna funkcija, smanjenje rizika za razvoj pretilosti i kroničnih bolesti. TA pozitivno utječe na kognitivne i emocionalne funkcije, umanjuje mentalni stres i tjeskobu, a usvojeni obrasci ponašanja prenose se u odraslu dob (138,139).

Ipak, danas je vidljivo kako su djeca nedovoljno aktivna i ne ostvaruju preporuke za TA što rezultira sve većim brojem pretilih djece i s prekomjerno tjelesnom težinom koja utječe na ukupno zdravlje (140-142). Značajne zdravstvene koristi mogu se postići i s relativno malim količinama fizičke aktivnosti (143). TA se može dovesti u vezu sa statusom vitamina D, a neka

od istraživanja o međusobnoj povezanost TA i statusa VD ukazala su na više razine 25(OH)D kod veće tjelesne aktivnosti (144,145).

Korist TA u odnosu na status vitamina D posebno je blagotvorna na otvorenom, no korisnom se pokazala i u zatvorenom prostoru (146). U studiji koju su proveli Scragg i Camargo koristeći bazu podataka američkog Nacionalnog istraživanja za zdravlje i hranu (NHANES III) utvrdili su povezanost između tjelesne aktivnosti na otvorenom i razine 25(OH)D u serumu. Proveli su istraživanje na reprezentativnom uzorku preko petnaest tisuća ispitanika u dobi ≥ 20 godina, u dvanaestogodišnjem razdoblju praćenja. Srednja koncentracija serumskog 25(OH)D opadala je s dobi. U dobi od 20-39 godina iznosila je 79 nmol/L, u dobi od 40 -59 godina 73 nmol/L, sa 60 i više godina 68 nmol/L. Oni koji nisu sudjelovali u svakodnevnim aktivnostima na otvorenom imali su slične srednje vrijednosti 25(OH)D. Za mlađe dobne skupine bila je 13 nmol/L, a starije 16 nmol/L. Prosječna koncentracija 25(OH)D u osoba koje su sudjelovale u svakodnevnim aktivnostima na otvorenom bila je 79 nmol/L u dobi od 20-39 godina, a sličnu vrijednosti 25(OH)D od 77 nmol/L imali su i osobe starijih od 60 godina i više. Ova studija osim što je ukazala je na povezanost TA i VD, ukazala je na mogućnost da starije osobe svakodnevnim aktivnostima na otvorenom mogu održati razine vitamina D slične onima u mladih odraslih osoba (147).

Posljednjih godina, postoji povećan interes za utvrđivanjem povezanosti TA i statusa vitamina D u djece, osobito zbog visoke prevalencije nedostatka vitamina D u djece i adolescenata. Rezultati studija koje su istraživale moguću povezanosti TA i statusa vitamina D u djece su različiti. U jednoj danskoj studiji u djece u dobi između 8-11 godina ne navodi se značajna povezanost između TA i nedostatka vitamina D, no pokazala se obrnuta povezanost između razina vitamina D i razine ukupnog kolesterola, dijastoličkog krvnog tlaka i opsega struka (148). U njemačkoj studiji u kojoj su promatrana djeca u dobi od 6 do 17 godina, grupirana u tri dobne skupine: 6–10, 11–13 i 14–17 godina pratila se povezanost TA i razine 25(OH)D. U

dobnoj skupini 11-13 godina nije bilo povezanosti između TA i razine 25(OH)D, dok je u drugim dobnim skupinama postojala pozitivna povezanost. Niže razine 25(OH)D bile su povezane sa slabijom fizičkom izdržljivošću i većim ITM u adolescenciji (149). U drugom danskom istraživanju postoji pozitivna povezanost između TA i statusa VD u mlađe djece, dobi od četiri do osam godina. Srednja vrijednost 25(OH)D bila je 56,8 nmol/L i obrnuto povezana s ITM. Djeca koja su bila aktivna 6-7 h tjedno imala su 5-6 nmol/L veći 25(OH)D u odnosu na manje aktivnu djecu (150). Potencijalno pozitivni učinci povećane TA i statusa vitamina D zabilježeni su kod djece i adolescenata u UK u studiji koja je obuhvatila preko tisuću djece u dobi od 4 do 18 godina. Nedovoljne razine 25(OH)D smatrane su <50 nmol/L. Razine vitamina D u plazmi progresivno su se smanjivale s dobi u oba spola. Nije bilo razlike između djevojčica i dječaka. Djeca koja su više vremena provodila vježbajući na otvorenom (barem pola sata / dan / tjedan) i manje vremena gledajući televiziju (< 2,5 sata/dan) imala su više razine vitamina D (145).

Istraživanje u Saudijskoj Arabiji koje je uspoređivalo razine vitamina D s TA u djece u dobi od 6 do 17 godina, pokazalo je prosječnu razinu 25(OH)D u fizički neaktivnoj skupini djece od $17,7 \pm 1,6$ nmol/L dok je u fizički aktivnoj skupini razina 25(OH)D bila $22,7 \pm 1,5$ nmol/L. Svi ispitanici imali su nedostatak vitamina D, od kojih je 71,6% imalo VD insuficijenciju (VDI). ITM i razina glukoze bili su najviši u fizički neaktivnoj skupini (151). Slične rezultate pokazala je druga saudijska studija koja je istraživala povezanost TA, izlaganje suncu i razinu VD. Uključila je 378 zdrave djece u dobi od 4 -18 godina. U inače zdrave djece, 98,1 % imalo je nisku razinu vitamina D, a 1,9% normalnu razinu. Djeca koja su vježbala > 3 puta tjedno imala su višu razinu vitamina D u usporedbi s manje aktivnom djecom. Djeca koja su izložila više dijelova tijela imala su višu razinu vitamina D u usporedbi s djecom koja su otkrila samo lice i ruke ili lice. Nije utvrđena povezanost između niske razine vitamina D i spola (152).

U istraživanju brazilskih autora zabilježena je specifična povezanost TA i statusa vitamina D vezano uz spol kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina, u kojem TA ima značajnu vezu sa statusom vitamina D isključivo u dječaka (153).

Sveukupno, čini se da povezanost između TA i statusa vitamina D u djece nije istoznačna i potrebno ju je specifično utvrditi prema: spolu (npr. neka su istraživanja pronašla dokaze o spolno-specifičnoj vezi); užitim dobnim skupinama (zbog specifičnog utjecaja različitih razvojnih čimbenika s obzirom na dob) i specifičnim geografskim regijama/državama (uglavnom zbog razlika u broju sunčanih sati) (142, 148, 150-153).

1.6 Vitamin D i pretilost

Prekomjerna tjelesna masa dovodi do nakupljanja masnog tkiva, oslabljene funkcije i hipertrofije adipocita. Dolazi do promijenjenog profila sekrecije adiponektina koji imaju važnu ulogu u unosu i potrošnji energije. Vitamin D povećava osjetljivost na inzulin, djeluje na metabolizam masti i ugljikohidrata suprimirajući glukoneogenezu, djeluje na angiogenezu, regulaciju krvnog tlaka i koagulaciju. U pretilih osoba vrijednosti VD su snižene što rezultira migracijom i transformacijom makrofaga, razvojem upale masnog tkiva i inzulinske rezistencije.

Različite epidemiološke studije i klinička ispitivanja povezuju pretilost s niskom razinom cirkulirajućeg 25(OH)D zbog čega se pretilost smatra rizičnim čimbenikom za hipovitaminozu D. Vitamin D na masno tkivo djeluje tako da potiče transkripciju adipogenih faktora i recipročno inhibira lipolizu vezanjem na adipocitne VDR-e. Modulira kroničnu upalu u masnom tkivu smanjujući proupalne citokine izlučene iz tkiva (25,154,155).

Niže razine vitamina D u pretilosti mogu biti rezultat nižeg unosa vitamina D prehranom, manje ekspozicije kože sunčevoj svjetlosti i slabije aktivnost na otvorenom kod pretilih pojedinaca, smanjene crijevne apsorpcije, oslabljene 25 hidroksilacija i 1- α hidroksilacije u masnom tkivu

(156). Jedno od objašnjenja nižih razina vitamina D kod pretilih osoba smanjenje je bioraspoloživosti uslijed lipofilnosti vitamina D koji se uglavnom skladišti u masnom tkivu, te volumetrijsko razrijeđivanje povezano s većim volumenom raspodjele 25(OH)D u masnom tkivu pretilih pojedinaca (157,158).

Dura-Trave i sur. ispitivali su prevalenciju i specifične čimbenike rizika za hipovitaminozu u djece, stratificirane ITM. Istraživanje se provelo u 546 djece sjeverne Španjolske u dobi od 3, 2 do 15,8 godina raspoređenih u četiri skupine: s normalnom tjelesnom masom, prekomjernom tjelesnom masom, pretili i jako pretili. Prevalencija hipovitaminoze D bila je značajno veća u skupinama teške pretilosti (81,1%) i pretilosti (68,2%), a najniža u skupinama s prekomjernom tjelesnom masom (55%) i s normalnom (58,1%) tjelesnom masom. Veća prevalencija hipovitaminoze D kod ispitanika s teškom pretilošću bila je u djevojčica (90,9%), adolescenata (88,2%), zimi (100%), u jesen (82,4%) i u gradskom području (94,1%). Pokazalo se da su ženski spol, pubertet, jesen, zima, urbana sredina i jaka pretilost neovisni prediktori za hipovitaminozu D (158).

Istraživanje u kojem se ispitivala povezanost serumskih razina 25(OH)D s debljinom obuhvatilo je 92 pretila adolescenata u Belgiji. U ispitanika u dobi od 10,6-19 godina koji su bili podvrgnuti programu mršavljenja sa zdravom prehranom i aktivnostima na otvorenom mjerene su serumske razine 25(OH)D. Nedostatak vitamina D pronađen je u više od polovice pretilih adolescenata na početku programa mršavljenja, a značajni gubitak postotka tjelesne masti za 12,3% bio je povezan sa srednjim porastom cirkulirajućeg 25-OH-D za 2,4 µg / L nakon 10 mjeseci. Četvrtina adolescenata s manjkom vitamina D na početku programa imala je normalan status vitamina D na kraju intervencije. Srednja vrijednost 25(OH)D u serumu bila je 17,7 µg / L (3,8–41,8).

Iako su ispitivanja utvrdila da je pretila populacija u riziku od nedostatka vitamina D još uvijek se ne zna postoji li stvarna uzročno-posljedična veza između vitamina D i učinkovitog

mršavljenja, no upućuju na zaštitno djelovanje VD protiv budućeg povećanja tjelesne težine. Nedostatak vitamina D prije je uzrok pretilosti nego stvarni modulator procesa mršavljenja (159).

Unatoč postignutom konsenzusu o potrebi liječenja insuficijencije vitamina D kod pretilih bolesnika, ne postoji zajedničko stajalište o doziranju i trajanju suplementacije vitaminom D. Prema Zakharovoj i suradnicima trenutno dostupni podaci o liječenju insuficijencije vitamina D kod pretilih djece i adolescenata, u većini slučajeva ukazuju ne samo na porast razine 25(OH)D, već i pozitivan učinak na metabolizam ugljikohidrat, lipida i izlučivanje adiponektina (160). Dhaliwal i sur. u svom istraživanju ispitivali su odgovor 25(OH)D u serumu na suplementaciju vitaminom D kod normalno uhranjenih i pretilih osoba sa ITM ≥ 35 kg / m². Porast razina 25(OH)D bio je za 0,398 nmol /L / dan kod pretilih u odnosu na 0,66 nmol /L /dan kod zdravih osoba. Ovi rezultati sugeriraju da pretili osobe mogu zahtijevati 40% veći unos vitamina D u odnosu na normalno uhranjene osobe kako bi postigle istu koncentraciju 25(OH)D u serumu, uslijed velikog volumena masnog tkiva i povećane lipofilnosti vitamina D (161). Sve upućuje na važnost javnozdravstvenih strategija za smanjenje prevalencije prekomjerne tjelesne težine i pretilosti, te primjene presonalizirane nadoknade VD.

ITM > 30 kg/m kao čimbenik rizika za srčano-žilne i metaboličke bolesti i parametar procjene pretilosti prepoznat je kao rizični čimbenik za VDD i široko se koristi kod djece i odraslih (16). ITM snažno je povezan s rastom i sazrijevanjem i ne odnosi se uvijek na abdominalnu pretilost. Ne može razlikovati mišićnu masu od mase kostiju i masti, te u djece mora biti izražen kroz z score ili percentile u odnosu na dob i spol (162).

Česti alati za procjenu abdominalne pretilosti su opseg struka (WC, Waist Circumference) i omjer opsega struka i tjelesne visine (WHtR, Waist to Height Ratio). Istraživanja ukazuju da ljudi s jednakim WC-om i različite visine imaju različite srčano-žilne rizike. Stoga se naglašava važnost WHtR-a koji uključuje visinu i središnju pretilost. Studije ukazuju na WHtR kao

najboljeg pokazatelja abdominalne pretilosti i rizika za srčano-žilne bolesti (163,164). Koristi se u svim dobnim skupinama, a kod djece u dobi ≥ 6 godina. Prednost WHtR je što nije ovisan o dobnim i spolno specifičnim percentilama u odnosu na referentnu populaciju kao što su ITM ili WC, te može predstavljati praktičniji alat za procjenu abdominalne pretilosti u općoj populaciji. Dodatna upotreba WHtR-a može biti poželjna u prevenciji pretilosti zbog jednostavnosti poruke od rane životne dobi kako WC treba zadržati na manje od polovice visine (165).

Unatoč praktičnoj primjeni, prednosti u mjerenju i interpretaciji, te koristi u otkrivanju kardiometaboličkih čimbenika rizika, upotreba WHtR i dalje je ograničena u istraživačke svrhe bez raširene upotrebe u kliničkim i populacijskim uvjetima. WHtR $> 0,5$ cm kao relativno konstantan antropometrijski indeks abdominalne pretilosti u različitim dobnim, spolnim ili rasnim skupinama, jednostavan je i osjetljiv parametar u identificiranju djece u riziku za pretilost, srčano-žilne i metaboličke bolesti, te se može koristiti kao parametar u procjeni VDD (166).

2 CILJEVI I HIPOTEZE

2.1 Ciljevi

2.1.1 Opći cilj

1. Utvrditi učestalost i čimbenike rizika za hipovitaminozu D u zdrave djece predškolske dobi u Splitsko dalmatinskoj županiji.

2.1.2 Specifični ciljevi

1. Utvrditi povezanost razine tjelesne aktivnosti s razinom vitamina D
2. Utvrditi povezanost spola s razinom vitamina D
3. Utvrditi povezanost dužine vremena provedenog na otvorenom s razinom vitamina D
4. Utvrditi povezanost indeksa tjelesne mase i omjera opsega struka i tjelesne visine s razinom vitamina D
5. Utvrditi povezanost mediteranskog tipa prehrane s razinom vitamina D
6. Doprinijeti ukupnom znanju o razini vitamina D kod predškolske djece i mogućem javnozdravstvenom djelovanju na poboljšanje statusa VD, mjerama edukacije stanovništva, stručnim i na znanstvenim dokazima utemeljenim smjernicama za nadomjesnu primjenu vitamina D u predškolske ili školske djece.

2.2 Hipoteze

1. Razina vitamina D će biti uredna (serumska koncentracija $25(\text{OH})\text{D} \geq 75 \text{ nmol/L}$) u više od 50% ispitanika.
2. Ispitanici s višom razinom tjelesne aktivnosti, koji više borave na otvorenome imat će višu razinu vitamina D.

3. U djece s većim vrijednostima ITM te većim vrijednostima WHtR, razina vitamina D će biti niža.
4. Ispitanici koji konzumiraju mediteranski tip prehrane imati će višu razinu vitamina D.

3 METODE I MATERIJALI

Istraživanje je osmišljeno i provedeno u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko dalmatinske županije (NZJZ SDŽ), Službi za školsku i adolescentnu medicinu i Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku, Kliničkog bolničkog centra Split.

3.1 Ispitanici

Presječno istraživanje provedeno je na prigodnom uzorku djece u dobi od pet do šest godina koja su pristupila sistematskom pregledu za upis u prvi razred osnovne škole za školsku godinu 2017./18. u Službi za školsku i adolescentnu medicinu, NZJZ SDŽ. Polovica djece koja su kao školski obveznici pristupila sistematskom pregledu žive u Splitu, a polovica u ostalom dijelu SDŽ. Istraživanje je trajalo od ožujka do travnja 2017. godine. Na temelju procjene učestalosti nedostatka VD (VDD+VDI) od 70%, teorijskog uzorka populacije u ispitivanom području od približno 3000 djece predškolske dobi i razine značajnosti $p < 0,05$, veličina uzorka potrebna za ovo istraživanje bila je 250 sudionika (167).

3.2 Metode

Izbor ambulanti – timova školske i adolescentne medicine, učinjen je na način da su se od ukupnog broja timova školske i adolescentne medicine stvorile dvije skupine. Jednu su činili timovi iz grada Splita, a drugu oni iz ostatka SDŽ. Svaki tim školske i adolescentne medicine ima u svojoj skrbi otprilike jednak broj djece za upis u prvi razred osnovne škole. Stoga su nasumično odabrane dvije ambulante timova školske i adolescentne medicine u Splitu, a dvije u ostatku SDŽ.

Nakon odabira četiri tima školske i adolescentne medicine, utvrđeno je da je istraživanjem bilo obuhvaćeno 1028 djece s područja grada Splita (N=447) te Solina i Imotskog (N=581).

Obzirom na izračunatu veličinu uzorka, odlučeno je da će se u istraživanje uključiti minimalno 250 djece po redosljedu dolaska na pregled u nadležnu ambulantu školske i adolescentne medicine koji potpišu informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju, podjednako iz Splita i ostatka SDŽ. Iz uzorka od 320 ispitanika čijim je roditeljima ponuđen informirani pristanak za uključivanje u ispitivanje, u istraživanje je uključeno 260 ispitanika (odaziv od 81,3%).

Kriterij uključivanja bio je da su djeca zabilježena kao zdrava s obzirom na mogućnost redovitog školovanja. Kriterij za isključivanje bio je da su djeca uzimala nadomjesnu terapiju vitaminom D.

Roditelji/skrbnici koji su došli u pratnji, nakon potpisivanja informiranog pristanka za sudjelovanje u istraživanju za dijete, popunili su Upitnik za procjenu tjelesne aktivnosti u predškolskoj dobi (*eng. Preschool-age Physical Activity Questionnaire Pre-PAQ*) (Privitak 1) i KIDMED upitnik za procjenu mediteranskog tipa prehrane (*eng. KIDMED questionnaire*) (Privitak 2).

Antropometrijska mjerenja (tjelesne visine, tjelesne mase i opsega struka) obavile su više medicinske sestre (bacc. med. techn.) u timu školske i adolescentne medicine. Vađenje krvi obavili su zdravstveni laboranti u laboratoriju primarne zdravstvene zaštite u Splitu, Solinu i Imotskom.

3.3 Materijali

U istraživanju su korišteni materijali:

1. Pre-PAQ upitnik (Privitak 1)
2. KIDMED upitnik za procjenu mediteranskog tipa prehrane (Privitak 2)
3. Izvadak iz zapisa pedijatrijskog kartona
4. Visinomjer, vaga i mjerna traka za antropometrijske izmjere: tjelesna visina, tjelesna masa i opseg struka

5. Spremnik BD Vacutainer® SSTII Advance (BD, Plymouth, UK)
6. Elecsys® Vitamin D ukupni test s analizatorom Cobas e601 (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Švicarska)

Anketni upitnik za tjelesnu aktivnost u predškolskoj dobi Pre-PAQ upitnik korišten je za određivanje tjelesne aktivnosti (*eng. Physical Activity, PA*), kao pouzdan i valjan alat za mjerenje i procjenu različitih razina aktivnosti predškolske dobi (168). Pre-PAQ kategorizira aktivnost na pet progresivnih razina (L1: stacionarna bez pokreta, L2: stacionarna s kretnjama udova ili trupa, L3: usporena aktivnost, L4: srednja aktivnost i L5: izražena aktivnost). Pored analize svih pet razina, L1 i L2 (stacionarne aktivnosti) u ovoj studiji su također kombinirane (L1 + L2). Pre-PAQ upitnik je na hrvatskom jeziku popunjavao roditelj koji je doveo dijete na pregled za upis u prvi razred. Upitnik je preveden na hrvatski jezik od strane izvornih govornika engleskog i hrvatskog jezika, a prijevod su potom provjerila tri istraživača koja su sudjelovala u istraživanju (dva liječnika i jedan kineziolog). Pouzdanost Pre-PAQ je ispitana na način da je 25 roditelja popunilo upitnik dva puta u roku od 15 dana. Izračunati Pearsonovi korelacijski koeficijenti između rezultata kretali su se u rasponu od 0,73 (za L4) do 0,81 (za L5), što ukazuje na to da je pouzdanost upitnika visoka.

Vrijeme provedeno na otvorenom dobiveno je izjavom roditelja u Pre-PAQ upitniku o broju sati koje je njihovo dijete provelo na otvorenom tijekom posljednjeg punog tjedna.

KIDMED upitnik na hrvatskom jeziku se koristio za procjenu pridržavanja mediteranske prehrane u ispitanika. On je jedan od najčešće korištenih sustava za procjenu pridržavanja mediteranske prehrane u djece i mladih (od 2 do 24 godine). Pouzdanost hrvatske inačice upitnika pokazana je u istraživanju Štefan et al. iz 2017 godine (169). Temeljem KIDMED upitnika i odgovora na 16 pitanja koja postoje u upitniku izračunao se KIDMED indeks (*eng. Mediterranean Diet Quality Index*). Pitanjima na koja su roditelji negativno odgovorili (4

pitanja o konzumaciji brze hrane, peciva, slatkiša i preskakanje doručka) dodijeljena je vrijednost -1, a pitanjima sa potvrdnim odgovorima (12 pitanja o potrošnji maslinovog ulja, ribe, voća, povrća, žitarica, orašastih plodova, mahunarki, tjestenine ili riže, mliječnih proizvoda i jogurta) dodijeljena je vrijednost +1. Zbrajanjem vrijednosti iz primijenjenog upitnika dobiva se KIDMED indeks koji je u rasponu od 0 do 12. Temeljem toga ispitanici su svrstani u tri skupine: KIDMED indeks ≥ 8 označava optimalnu mediteransku prehranu i dobro pridržavanje načela mediteranske prehrane; KIDMED indeks od 4 do 7 označava prosječne rezultate, gdje je potrebno poboljšanje kako bi se unos prilagodio mediteranskim obrascima prehrane; KIDMED indeks ≤ 3 označava vrlo nisku kvalitetu prehrane i loše prehrambene navike (170).

Tjelesna visina i tjelesna masa mjerene su standardiziranim baždarenim visinomjerom i vagom. Djeca su mjerena bez cipela, u donjem rublju. Da bi se izbjegla dnevna varijacija, sva su djeca testirana u isto vrijeme u danu (između 7 i 9 sati ujutro). Tjelesna visina je izmjerena na najbliži 1 cm, a tjelesna masa na najbliži 0,1 kg. Opsega struka izmjeren je mjernom trakom duljine 150 cm s preciznošću od 1 mm, u sredini između grebena ilijake i donjeg ruba rebra. Ispitanici su bili u opuštenom stojećem položaju, bos, nakon normalnog izdisaja, a mjerna traka se nalazila u vodoravnoj ravnini izravno na koži. Temeljem izmjerene visine i težine izračunat je indeks tjelesne mase (ITM) pomoću jednadžbe: $ITM = \text{težina (kg)} / \text{visina}^2 \text{ (m)}$. Omjer opsega struka i visine (WHtR) dobiven je temeljem izračuna omjera opsega struka i visine ispitanika. Za procjenu uhranjenosti korištene su Hrvatske referentne vrijednosti tjelesne visine, tjelesne težine, opsega struka i ITM- za dječake i djevojčice u dobi od 6,5 do 18,5 godina. Djeca s vrijednostima $ITM \geq 85$. percentile smatrala su se prekomjerno teškima, a ona s vrijednostima ≥ 95 . percentile pretilima (171).

Uzorak venske krvi od 5 mL sakupljen je u spremniku BD Vacutainer®SSTIIAdvance (BD, Plymouth, UK), centrifugiran i pohranjen u hladnjaku na -20°C do analize u akreditiranom

laboratoriju KBC Split. Određivanje razine 25(OH)D provelo se iz uzorka krvi uzetog nakon 6-8 sati gladovanja. Razine 25(OH)D izmjerene su korištenjem komercijalno dostupnog Elecsys® vitamina D pomoću Cobas e 601 analizatora (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland) koji koristi kompetitivnu tehniku vezanja elektrokemiluminescencije. Ova analiza koristi vitamin D vezujući protein kao hvatajući protein koji veže vitamin D3[25(OH)D] i vitamin D2(25OH). Raspon detekcije testa iznosi 7,5-175 nmol/L 25(OH)D, a osjetljivost testa je 5 nmol25(OH)D/ L. CV unutar klase bio je 5,3% na 39 nmol25(OH)D/ L, 5,6% na 67,1 nmol25(OH)D/ L, 6,7% na 165 nmol25(OH)D/ L, 2,2% na 174 nmol25(OH)D/ L, 3,9% na 70,8 nmol25(OH)D /L, i 5,2% na 39,5 nmol25(OH)D/ L. Granica praga, granica detekcije i granica kvantifikacije bile su 5,0 nmol/L, 7,5 nmol/L, odnosno 12,5 nmol/L. Svi uzorci analizirani su u duplikatu. Metoda je standardizirana na temelju međunarodnih standarda (172).

Temeljem vrijednosti serumskog 25(OH)D, ispitanici su kategorizirani u tri skupine: dostatna razina ili suficijencija (VDS) kod vrijednosti ≥ 75 nmol/L, nedostatna razina ili insuficijencija (VDI) kod 51-75 nmol/L te nedostatak ili deficijencija (VDD) kod vrijednosti < 50 nmol/L (1).

3.4 Statistički postupci

Ispitivane varijable u istraživanju uključivale su razinu 25(OH)D u serumu, spol, indeks tjelesne mase (ITM), omjer opsega struka i visine (WhtR), pokazatelje tjelesne aktivnosti (PA), vrijeme provedeno na otvorenom i pokazatelje mediteranskog tipa prehrane (KIDMED indeks).

Svi podaci uneseni su u unaprijed formatiranu Microsoft Excel datoteku. Podatci su obrađeni metodama deskriptivne statistike. Za parametrijske varijable izračunate su srednje vrijednosti i standardne devijacije, dok su frekvencije (brojevi) i postotci korišteni za kategorijske varijable. Razlike između spolova analizirane se pomoću t-testa za neovisne uzorke (za parametrijske varijable) i χ^2 test (za kategorijske varijable). Povezanost među varijablama ustanovljena je

pomoću Pearsonovih koeficijenata korelacije. Dodatno, povezanost između nezavisnih varijabli i statusa vitamina D (ishod) analizirani su pomoću multinominalne logističke regresije. Kriterij je analiziran kroz tri kategorije: VDS, VDI i VDD. Na temelju nalaza ranijih studija koje su identificirale spol kao značajnu varijablu statusa vitamina D, statističke analize su provedene za ukupni uzorak, a potom stratificirane za spol.

Rezultati su interpretirani na razini statističke značajnosti od $p < 0,05$. Podatci su analizirani primjenom programske podrške Statistika za Windows Ver. 13 (Dell Inc, Tulsa, OK).

3.5 Etička načela

Sudjelovanje u istraživanju bilo je dobrovoljno. Ispitanici i njihovi roditelji nisu dobili ni financijsku niti drugu naknadu za sudjelovanje u istraživanju. Roditeljima je objašnjena svrha i korist istraživanja, nakon što su ispitanici dali usmeno odobrenje, roditelji su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje djeteta u istraživanju (Privitak 3). Roditelji i djeca su mogli odbiti sudjelovanje u istraživanju i prekinuti sudjelovanje u istraživanju u bilo kojem trenutku, bez posljedica za daljnju provedbu pregleda za upis u prvi razred osnovne škole. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Dopusnica klasa: 003-08/16-03/0001, ur.br. 2181-198-03-04-16-0009, od 08.03.2016.).

4 REZULTATI

Istraživanje je provedeno u četiri ambulante školske medicine, od čega dvije u Splitu, a dvije u ostatku SDŽ - jedna ambulanta u Imotskom, a jedna u Solinu. Ispitanici su uključeni redosljedom kako su ulazili na pregled dok se nije uključio dovoljan broj ispitanika za istraživanje. Svih 260 djece uključenih u istraživanje bilo je zdravo i nijedno dijete nije uzimalo nadomjesnu terapiju D vitamina.

U ispitivanju je uključeno 132 dječaka (50.7%) te 128 djevojčica (49.3%).

Ukupno 131 ispitanik (50.4%) bio je iz Splita, a 129 ispitanika (49.6%) iz ostatka SDŽ. Pristanak na istraživanje u ambulantama u Splitu dalo je 78% ispitanika (131/168), a u ostatku SDŽ 84.9% ispitanika (129/152).

Analizom razine vitamina D i indeksa tjelesne mase utvrđeno je da dječaci imaju značajno više razine vitamina D (t-vrijednost: 2.52, $P < 0.001$) u odnosu na djevojčice (tablica 1).

Tablica 1. Koncentracija VD i prosječna vrijednost ITM-a, s razlikama između spolova (t-test za nezavisne uzorke)

	Ukupno (<i>n</i> = 260)	Dječaci (<i>n</i> = 132)	Djevojčice (<i>n</i> = 128)	<i>t</i> -Test
	AS ± SD	AS ± SD	AS ± SD	<i>t</i> - vrijednost (P)
25(OH)D (nmol/L)	46,55 ± 20,16	49,62 ± 19,68	43,38 ± 20,24	2,52 (0,001)
ITM (kg/m ²)	15,91 ± 2,16	15,91 ± 2,14	15,92 ± 2,19	-0,04 (0,971)

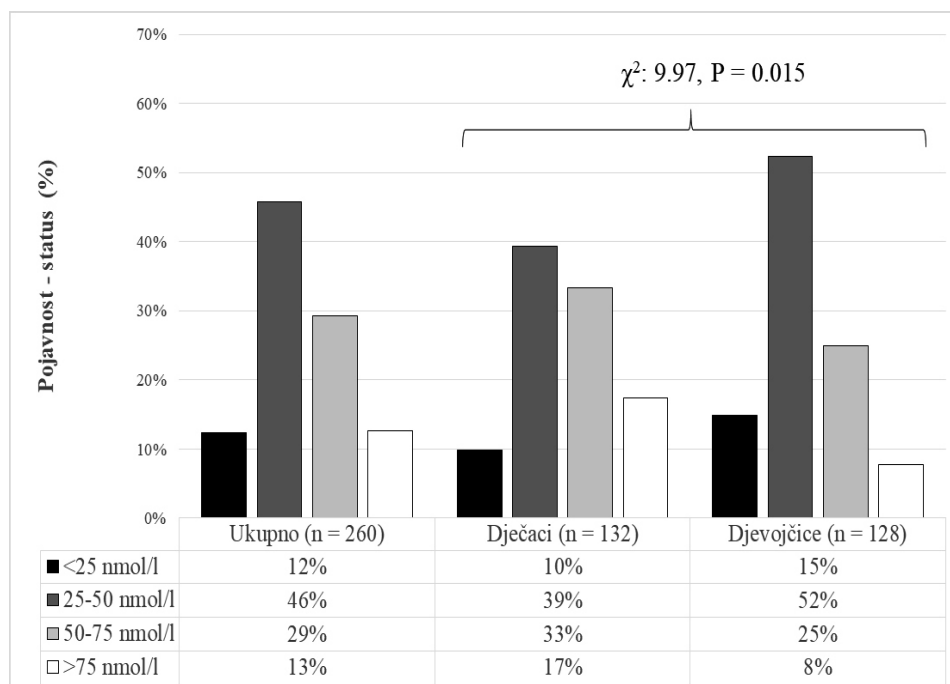
ITM—indeks tjelesne mase, AS – aritmetička sredina, SD—standardna devijacija.

Tablica 1. prikazuje rezultate deskriptivnih statističkih analiza i t-testa kojim je utvrđena značajnost razlika u mjerama statusa vitamina D i ITM. Kao što se može vidjeti, dječaci imaju

značajno veće vrijednosti 25(OH)D (t-test 2,52; $P < 0,001$) od djevojčica. S druge strane, nema značajnih razlika između dječaka i djevojčica u mjeri ITM.

U ukupnom uzorku koji nije stratificiran prema spolu, nađeno je 87% ispitanika sa sniženim vrijednostima vitamina D. Razine 25(OH)D <25 nmol/L imalo je 12% ispitanika dok je 46% ispitanika imalo razine 25(OH)D od 25 do 50 nmol/L (VDD), razine 25(OH)D od 50 do 75 nmol/L (VDI) imalo je 29% ispitanika.

Prevalencija sniženih vrijednosti vitamina D (VDD i VDI) bila je značajno veća kod djevojčica, a dovoljne razine 25(OH)D imalo je samo 17% dječaka i samo 8% djevojčica ($\chi^2: 9.97, P = 0.015$) (slika 2). U pravilu, trendovi rezultata po karakterističnim skupinama pokazuju na slično grupiranje rezultata kod dječaka i djevojčic, ali je naročita razlika u skupini koja je obilježena deficitom vitamina D u kojoj se nalazi 52% djevojčica i 39% dječaka.



Slika 2. Status vitamina D kod predškolske djece s razlikom između spolova

Analizom tjelesne aktivnosti i vremena provedenog vani, utvrđeno je da dječaci imaju značajno više vrijednosti TA na razini L2 (stacionarna aktivnost uz kretanje udova) (t-vrijednost: 2.34, P

= 0.021 i razini L5 (visok stupanj tjelesne aktivnosti) (t-vrijednost: 2.25, P = 0.033) u odnosu na djevojčice (tablica 2). U ostalim parametrima tjelesne aktivnosti nisu utvrđene značajne razlike između dječaka i djevojčica.

Tablica 2. Pokazatelji tjelesne aktivnosti, s razlikama između spolova (t-test za nezavisne uzorke)

	Ukupno (<i>n</i> = 260)	Dječaci (<i>n</i> = 132)	Djevojčice (<i>n</i> = 128)	<i>t</i> -Test
	AS ± SD	AS ± SD	AS ± SD	<i>t</i> -vrijednost (P)
Pre-PAQ/L1 (score)	1,15 ± 0,83	1,11 ± 0,79	1,18 ± 0,88	-0,66 (0,511)
Pre-PAQ/L2 (score)	0,80 ± 0,68	0,90 ± 0,69	0,71 ± 0,65	2,34 (0,021)
Pre-PAQ/L1+L2 (score)	1,95 ± 1,16	2,02 ± 1,15	1,89 ± 1,17	0,87 (0,381)
Pre-PAQ/L3 (score)	0,96 ± 0,67	0,94 ± 0,69	0,98 ± 0,65	-0,52 (0,603)
Pre-PAQ/L4 (score)	0,92 ± 0,73	0,94 ± 0,77	0,89 ± 0,69	0,65 (0,521)
Pre-PAQ/L5 (score)	0,32 ± 0,45	0,39 ± 0,49	0,26 ± 0,4	2,25 (0,033)
Vrijeme provedeno vani (sati/tjedan)	17,42 ± 7,12	17,94 ± 7,61	16,88 ± 6,57	1,21 (0,234)

Pre-PAQ— preschool-age physical activity questionnaire; Pre-PAQ/L1-L5—levels of physical activity as indicated by the Pre-PAQ; ITM—indeks tjelesne mase, AS – aritmetička sredina, SD—standardna devijacija.

Analizom korelacije nezavisnih varijabli (razina tjelesne aktivnosti, vrijeme provedeno vani te indeks tjelesne mase) i razine vitamina D, Pearsonov koeficijent korelacije (učinak/rezultat) nije postigao statističku značajnost ni kod korelacija izračunatih u ukupnom uzorku niti kod odvojenog računanja za dječake i djevojčice (Tablica 3).

Tablica 3. Korelacija između nezavisnih varijabli i razina vitamina D

	25(OH)D (nmol/L)					
	Ukupno		Dječaci		Djevojčice	
	<i>(n = 260)</i>		<i>(n = 132)</i>		<i>(n = 128)</i>	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ITM (kg/m ²)	-0,04	0,490	0,01	0,851	-0,01	0,251
Pre-PAQ/L1 (rezultat)	-0,03	0,591	-0,08	0,378	0,02	0,864
Pre-PAQ/L2 (rezultat)	-0,07	0,251	-0,07	0,420	-0,12	0,169
Pre-PAQ/L1+L2 (rezultat)	-0,06	0,293	-0,09	0,284	-0,06	0,530
Pre-PAQ/L3 (rezultat)	-0,12	0,064	-0,15	0,077	-0,08	0,351
Pre-PAQ/L4 (rezultat)	-0,02	0,739	-0,06	0,469	-0,01	0,883
Pre-PAQ/L5 (rezultat)	-0,04	0,538	-0,07	0,441	-0,05	0,552
Vrijeme provedeno vani (sati/tjedan)	-0,05	0,421	0,01	0,903	-0,15	0,094

r—Pearsonov koeficijent korelacije, *P* – razina značajnosti

Analizom multinomijalne regresije, u kojoj je status vitamina D bio zavisna varijabla, potvrdili su se prethodno prikazani rezultati (Tablica 4).

U ukupnom uzorku sudionika, našli smo da je spol bio jedini značajan prediktor statusa vitamina D. Pri tome su dječaci bili u manje rizičnoj skupini vezano uz nedostatak vitamina D (OR: 0.33; 95%, CI: 0.15-0.74) u odnosu na djevojčice.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da na status vitamina D nisu utjecale razine TA, ITM kao ni vrijeme provedeno na otvorenom niti kada su izračunate vrijednosti za sve sudionike, niti kada su izračunate posebno za dječake (Tablica 5) i djevojčice (Tablica 6).

Tablica 4. Povezanost između statusa vitamina D u ukupnom uzorku (n=260) i različitih odrednica, s dostatnom količinom vitamina D (>75 nmol/l) kao referentnom vrijednosti

Nezavisne varijable	25(OH)D <50 nmol/L (VDD)		25(OH)D 50–75 nmol/L (VDI)	
	OR	95%CI	OR	95%CI
Spol				
Muško	0.33	0.15–0.74	0.60	0.25–1.43
Žensko	REF		REF	
ITM ^{cont}	1.08	0.89–1.31	1.08	0.88–1.31
Pre-PAQ/L1 ^{cont}	1.15	0.71–1.86	1.00	0.59–1.70
Pre-PAQ/L2 ^{cont}	1.49	0.81–2.75	1.14	0.59–2.20
Pre-PAQ/L1+L2 ^{cont}	1.22	0.86–1.75	1.05	0.72–1.54
Pre-PAQ/L3 ^{cont}	1.40	0.76–2.58	0.95	0.49–1.85
Pre-PAQ/L4 ^{cont}	1.15	0.68–1.94	0.88	0.49–1.56
Pre-PAQ/L5 ^{cont}	2.35	0.84–6.68	1.92	0.65–5.69
Vrijeme provedeno vani ^{cont}	1.04	0.98–1.10	1.03	0.97–1.10

OR—omjer izgleda; CI—interval pouzdanost; cont označava kontinuirane varijable, Pre-PAQ— upitnik o razini tjelesne aktivnosti djece u predškoli, Pre-PAQ/L1-L5— razine tjelesne aktivnosti od L1 do L5 procijenjene upitnikom Pre-PAQ, ITM—index tjelesne mase

Tablica 5. Povezanost između statusa statusa vitamina D kod dječaka (n=132) i različitih odrednica, s dostatnom količinom vitamina D (>75 nmol/l) kao referentnom vrijednosti istraživanja

Nezavisne varijable	25(OH)D <50 nmol/L (VDD)		25(OH)D50–75 nmol/L (VDI)	
	OR	95%CI	OR	95%CI
ITM	1.04	0.82–1.31	1.13	0.88–1.44
Pre-PAQ/L1	1.33	0.71–2.49	0.88	0.44–1.76
Pre-PAQ/L2	1.21	0.59–2.47	1.23	0.58–2.61
Pre-PAQ/L1+L2	1.22	0.79–1.88	1.02	0.64–1.63
Pre-PAQ/L3	1.45	0.69–3.04	0.85	0.37–1.95
Pre-PAQ/L4	1.05	0.57–1.93	0.83	0.43–1.62
Pre-PAQ/L5	1.96	0.63–6.12	1.88	0.57–6.16
Vrijeme provedeno vani	1.01	0.94–1.08	1.02	0.95–1.09

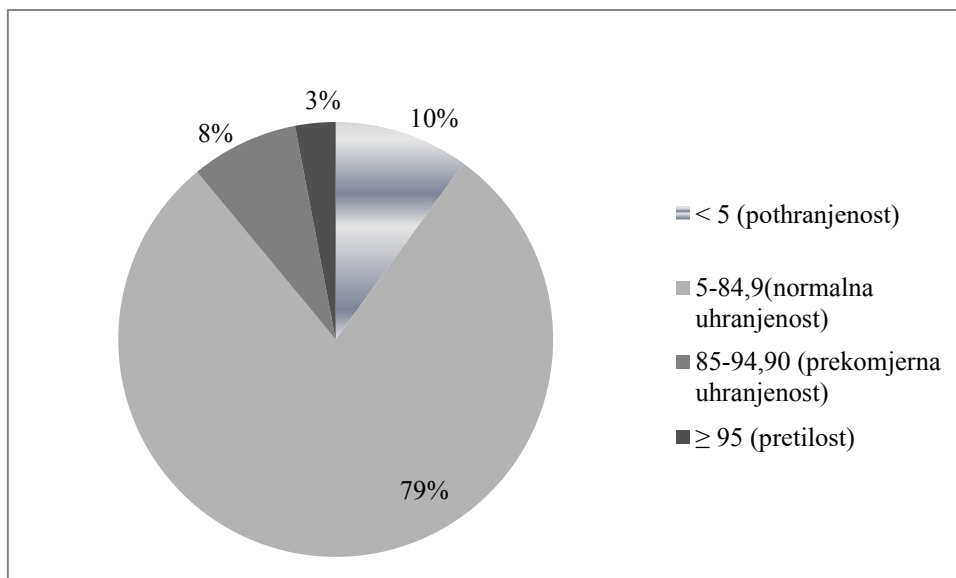
OR—omjer izgleda; CI—interval pouzdanost; ^{cont} označava kontinuirane varijable, Pre-PAQ— upitnik o razini tjelesne aktivnosti djece u predškoli, Pre-PAQ/L1-L5— razine tjelesne aktivnosti od L1 do L5 procijenjene upitnikom Pre-PAQ, ITM—index tjelesne mase

Tablica 6. Povezanost statusa vitamina D kod djevojčica (n=128) i različitih odrednica, s dostatnom količinom vitamina D (>75 nmol/l) kao referentnom vrijednosti

Nezavisne varijable	25(OH)D <50 nmol/L (VDD)		25(OH)D50–75 nmol/L (VDI)	
	OR	95%CI	OR	95%CI
ITM	1.13	0.81–1.57	1.01	0.71–1.45
Pre-PAQ/L1	0.99	0.47–2.13	1.1	0.49–2.47
Pre-PAQ/L2	2.21	0.62–7.94	1.07	0.27–4.35
Pre-PAQ/L1+L2	1.25	0.66–2.36	1.09	0.55–2.17
Pre-PAQ/L3	1.39	0.46–4.17	1.11	0.34–3.68
Pre-PAQ/L4	1.46	0.52–4.08	1.06	0.35–3.26
Pre-PAQ/L5	4.29	0.33–56.45	2.65	0.18–39.51
Vrijeme provedeno vani	1.14	0.99–1.30	1.1	0.95–1.27

OR—omjer izgleda; CI—interval pouzdanost; cont označava kontinuirane varijable, Pre-PAQ— upitnik o razini tjelesne aktivnosti djece u predškoli, Pre-PAQ/L1-L5— razine tjelesne aktivnosti od L1 do L5 procijenjene upitnikom Pre-PAQ, ITM—index tjelesne mase

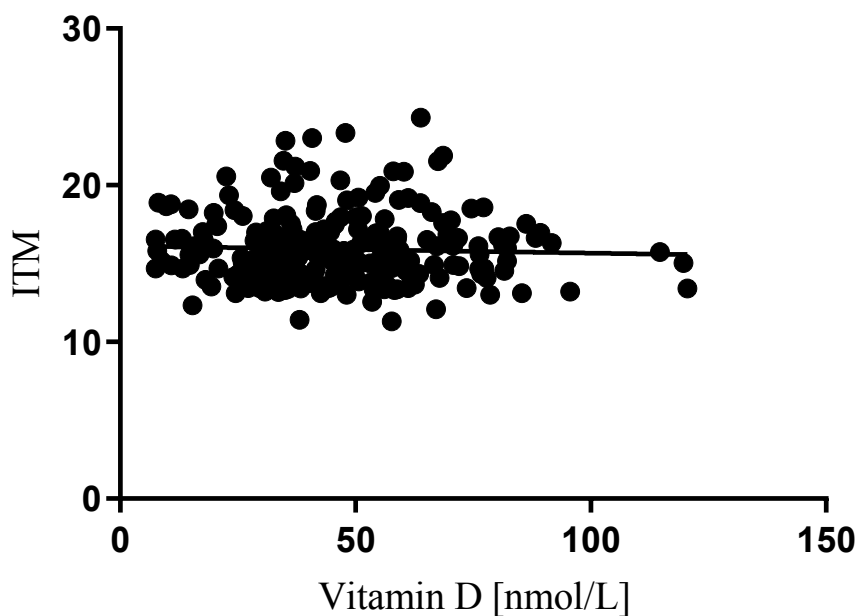
Analizirajući podatke o uhranjenosti ispitanika, nađeno je da je većina ispitanika (n=207), 79% bila normalno uhranjeno, 3% (n=8) ispitanika bilo je pretilo, dok je 8% (n=21) ispitanika imalo prekomjernu tjelesnu težinu (Slika 3).



Slika 3. Stanje uhranjenosti ispitanika

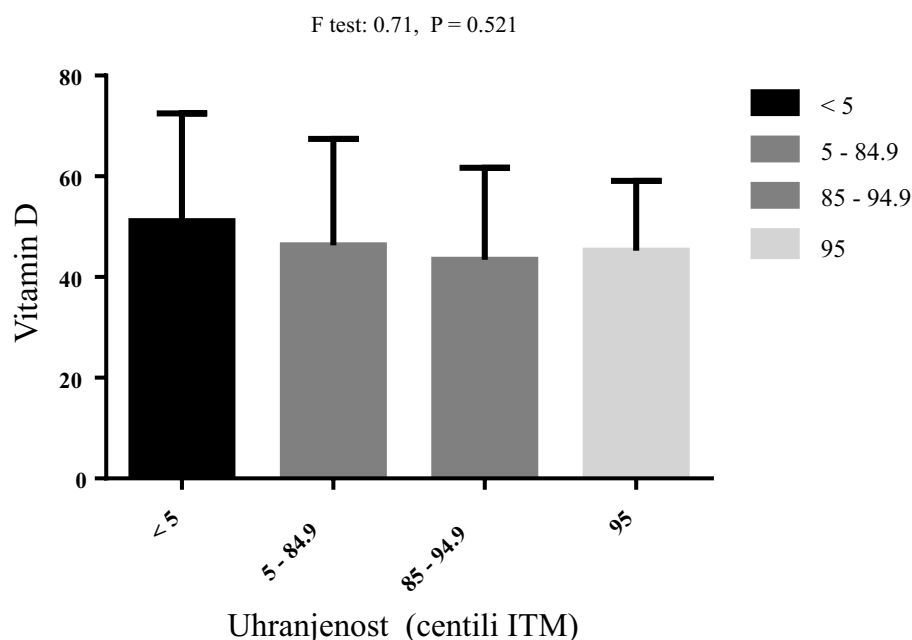
Rezultati usporedbe vitamina D u korelaciji s ITM pokazuju da nema statistički značajne povezanosti ako vitamin D promatramo kao kontinuiranu varijablu (Pearson $r = -0,04$; $P = 0,563$)

(Slika 4).



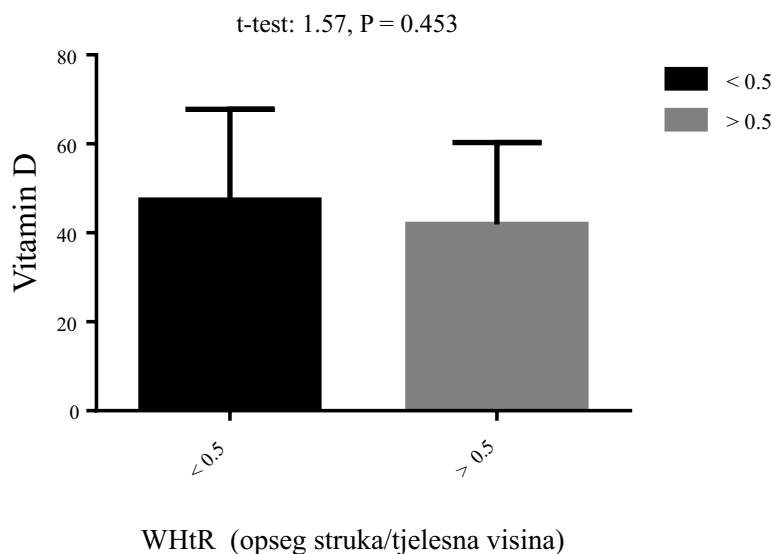
Slika 4. Status vitamin D u odnosu na ITM ispitanika (Pearson $r = -0,04$; $P = 0,563$)

Analizom varijance nije nađena niti povezanost vitamina D sa stanjem uhranjenosti. Dakle, skupine ispitanika formirane temeljem uhranjenosti nisu se značajno razlikovale po pitanju razine vitamina D (F test: 0,71, P = 0,521) (Slika 5).



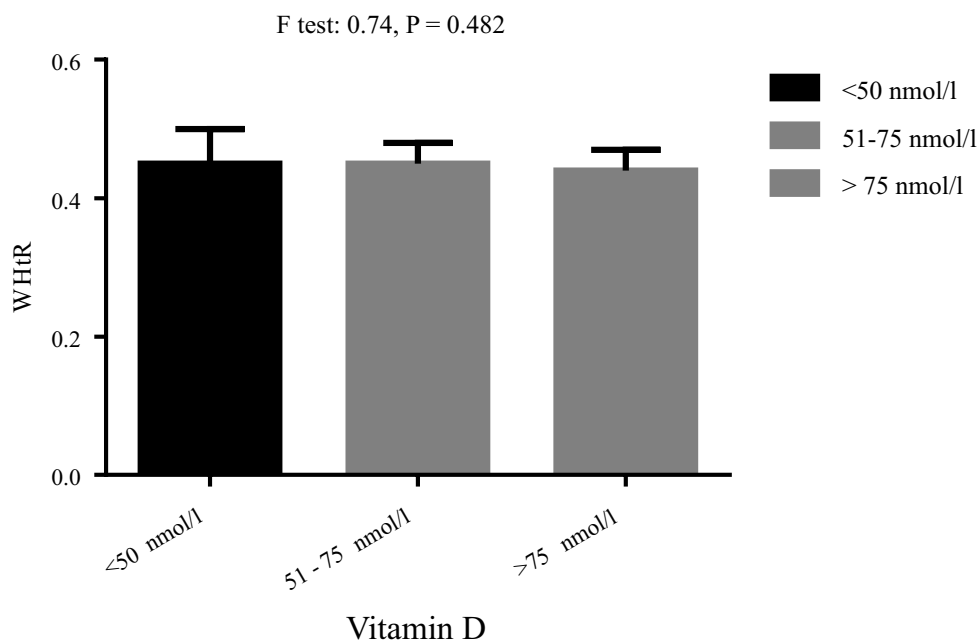
Slika 5. Status vitamina D u odnosu na referentne vrijednosti ITM-a za dob i spol

Analizom omjera opsega struka i visine (WHtR) u korelaciji s vitaminom D također nije nađena značajna povezanost. Kada su t-testom analizirane razlike između dvije skupine ispitanika formirane temeljem WHtR, nisu utvrđene razlike među grupama u koncentraciji vitamina D (Slika 6).



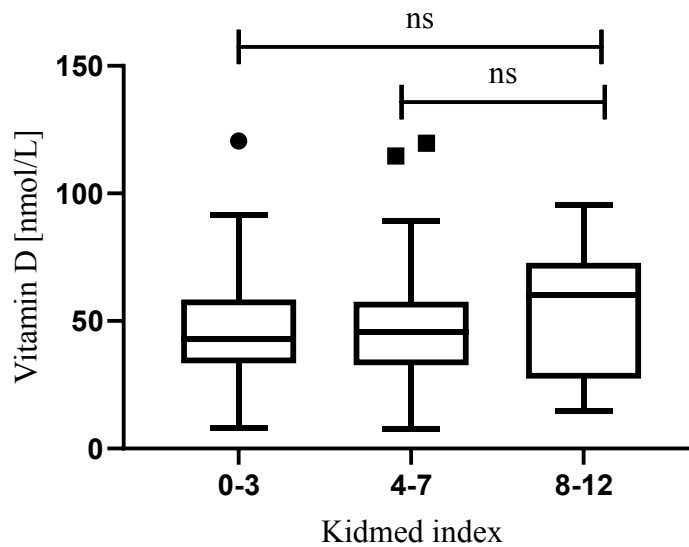
Slika 6. Status vitamina D u odnosu na WHtR ispitanika

Isto tako, kada su tri grupe ispitanika formirane temeljem koncentracije vitamina D i analizirana povezanost s vrijednostima WHtR-a, nisu utvrđene značajne razlike među skupinama (Slika 7).



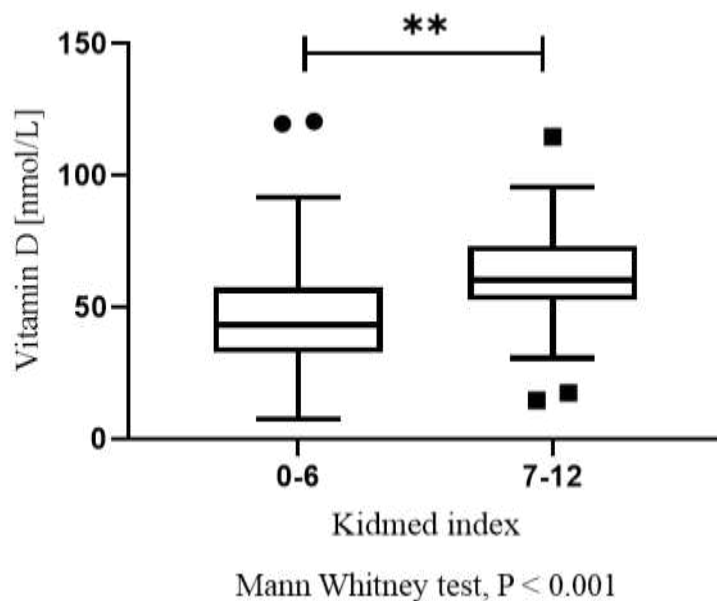
Slika 7. Analiza razlika u WHtR između skupina formiranih temeljem koncentracije vitamina D (VDD, VDI, VDS)

KIDMED indeks ≥ 8 označava optimalnu mediteransku prehranu, indeks od 4 do 7 označava prosječne rezultate, a indeks ≤ 3 označava vrlo nisku kvalitetu prehrane. Analizom rezultata, nađene su više razine VD u grupi ispitanika s KIDMED indeksom od 8-12, ali što nije bilo statistički značajno (Slika 8).



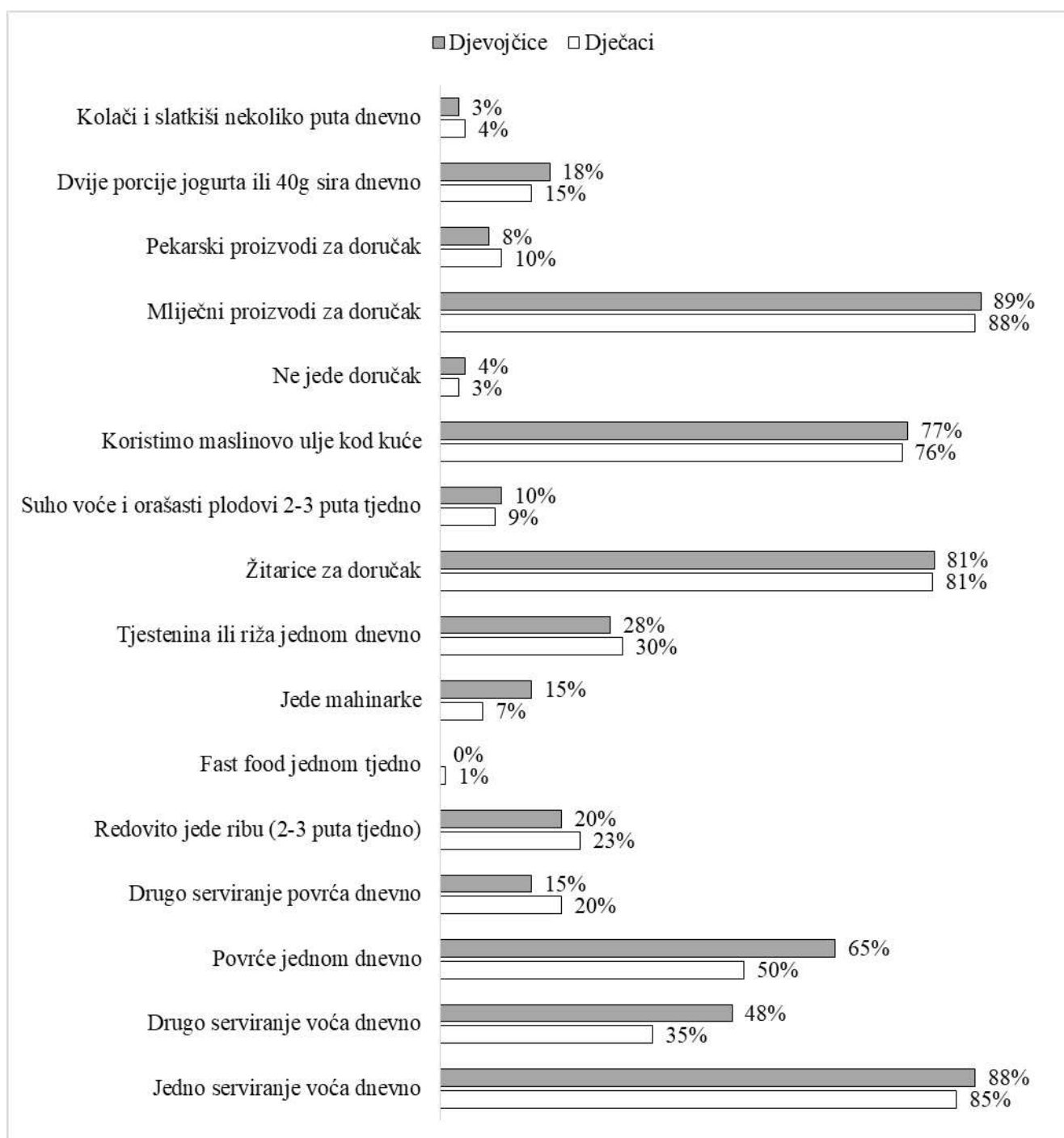
Slika 8. Povezanost vitamina D i Kidmed indeksa

Podijelom cijelog uzorka na dvije skupine temeljem rezultata Kidmed indexa (Indeks od 0-6 te 7-12) dobiva se statistički značajna razlika među skupinama. Naime, više razine D vitamina su nađene kod djece koja su imala viši Kidmed index i samim time se bolje pridržavala načelima mediteranske prehrane, Mann Witheney, $P=0.001$ (slika 9).



Slika 9. Povezanost razina vitamina D i modificiranih skupina temeljem Kidmed indexa

Analizom dobivenih odgovora u Kidmed upitniku najočitije razlike između djevojčica i dječaka utvrđene su za jedenje svježeg i kuhanog povrća jednom dnevno (65% i 50%, Chi-kvadrat: 6,03, $P < 0,001$), za jedenje drugog obroka voća svaki dan (48% i 35%, Chi-kvadrat: 4,21, $P = 0,043$) i konzumiranje mahunarki (Chi-kvadrat: 4,72, $P = 0,033$; 15% i 7%) (Slika 10).



Slika 10. Postotak potvrdnih odgovora KIDMED upitnika kod djevojčica i dječaka

Obradom podataka svih čimbenika koji ulaze u KIDMED indeks i povezanosti sa statusom vitamina D pomoću Bayesijske selekcije modela ustanovljeno je da su konzumacija tri voćna obroka i maslinovog ulja pozitivni čimbenici, a preskakanje doručka negativan čimbenik

statusa vitamina D (tablica 7). Model može objasniti samo 5,2% raznolikosti u razinama VD u serumu, ali je statistički značajan.

Tablica 7. Povezanost čimbenika KIDMED indeksa i statusa vitamina D

Parameter estimates	Variable	Estimate	Standard error	95% confidence interval	P value
β_0	Intercept	44.42	1.391	41.68 to 47.15	<0.0001
β_1	Voćni obrok.	8.423	3.744	1.050 to 15.80	0.0253
β_2	Maslinovo ulje	7.228	3.907	-0.4668 to 14.92	0.0655
β_3	Preskače doručak	-16.96	6.340	-29.44 to -4.470	0.0080

R²=5.2%

Analiza razlika između skupina nije utvrdila postojanje značajnih razlika u statusu vitamina D između regija u kojima djeca žive. Preciznije, premda postoje određene razlike u aritmetičkim sredinama, očito je kako je varijabilit rezultat prevelik da bi se utvrdile značajne razlike u statusu vitamina D između djece koja žive u Splitu, Imotskom i Solinu (tablica 8).

Tablica 8. Analiza varijance – utvrđivanje razlika u koncentraciji vitamina D između gradova u kojima djeca žive (AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija)

VITAMIN D					
PODRUČJE	N	AS	SD	F-TEST	P
SPLIT	130	45,23	22,21		
IMOTSKI	63	50,82	17,65		
SOLIN	66	45,00	17,88		
SVE GRUPE	259	46,53	20,20	1,89	0,153

Multipla regresijska analiza koja je izračunata za ukupan uzorak ispitanika, a gdje su kao prediktori statusa vitamina D korištene antropometrijske mjere i KIDMED indeks nije dosegla statističku značajnost. Drugim riječima, ne postoji značajna multivarijatna povezanost ovih prediktorskih varijabli s kriterijem (status vitamina D) u ukupnom analiziranom uzorku predškolske djece (tablica 9).

Tablica 9. Multivarijatna regresijska analiza – utvrđivanje povezanosti između prediktora i koncentracije vitamina D kod ukupnog uzorka ispitanika

	Beta	Stand Pogr	b	Stand Pogr	t (254)	P
ITM	-0,06	0,08	-0,59	0,75	-0,79	0,432
WHtR	0,01	0,07	5,04	29,28	0,17	0,861
STRUK	0,03	0,08	0,10	0,25	0,41	0,683
KIDMED	0,07	0,06	0,73	0,66	1,10	0,268
R ²	0,02					
P	0,772					

S obzirom da su prethodnim analizama utvrđene određene razlike između spolova u analiziranim varijablama, dodatno su izračunate multiple regresijske analize za dječake i djevojčice.

U uzorku dječaka tako nije utvrđena značajna povezanost prediktora i kriterija. Konkretno, prediktorski set objašnjava samo 2% varijabiliteta kriterijske varijable (status vitamina D) (tablica 10).

Tablica 10. Multivarijatna regresijska analiza – utvrđivanje povezanosti između prediktora i koncentracije vitamina D kod dječaka

	Beta	Stand Pogr	b	Stand Pogr	t (254)	P
ITM	-0,01	0,11	-0,05	1,02	-0,05	0,958
WHtR	-0,06	0,09	-26,37	39,12	-0,67	0,502
STRUK	0,07	0,11	0,19	0,29	0,66	0,509
KIDMED	-0,04	0,09	-0,40	0,92	-0,44	0,661
R ²	0,02					
P	0,891					

Kao i kod dječaka, multipla regresijska analiza kod djevojčica nije utvrdila značajnu multivarijatnu povezanost prediktora i kriterija. U ovom slučaju ipak se radi o nešto većem postotku objašnjene varijabiliteta (5%), ali se i ovdje radi o izostanku statističke značajnosti (tablica 11).

Tablica 11. Multivarijatna regresijska analiza – utvrđivanje povezanosti između prediktora i koncentracije vitamina D kod djevojčica

	Beta	Stand Pogr	b	Stand Pogr	t (254)	P
ITM	-0,05	0,13	-0,44	1,16	-0,38	0,710
WHtR	0,07	0,10	31,23	46,40	0,67	0,501
STRUK	-0,06	0,14	-0,23	0,49	-0,47	0,642
KIDMED	0,17	0,09	1,80	0,95	1,90	0,057
R ²	0,05					
P	0,253					

5 RASPRAVA

Rezultati su ukazali na visoku prevalenciju nedostatka vitamina D kod predškolaca koji su sudjelovali u ovom istraživanju. Kod dječaka je uočena veća tjelesna aktivnost i više razine vitamina D u odnosu na djevojčice. Razine TA, ITM, WHtR i vrijeme provedeno na otvorenom nisu su se pokazali kao značajni prediktori statusa vitamina D u promatranom uzorku predškolske djece. Rezultati dobiveni KIDMED upitnikom o mediteranskom tipu prehrane pokazali su da su razine D vitamina više u djece s višim KIDMED indeksom i boljim pridržavanjem načela mediteranske prehrane. Dakle, kao pozitivan prediktor statusa VD pokazali smo pridržavanje načela pravilne prehrane, dok se preskakanje doručka pokazalo negativnim prediktorom statusa VD. Ovim istraživanjem značajno se pridonijelo spoznajama o statusu vitamina D, te čimbenicima rizika za hipovitaminozu D u djece predškolske dobi koja žive u području Splitsko dalmatinske županije.

5.1 Status vitamina D u predškolske djece u SDŽ

Status vitamina D u djece u SDŽ prema rezultatima ovog istraživanja može izazvati zabrinutost. Nedovoljna razina vitamina D uočena je u 87% ispitanika, od kojih je nedostatak vitamina D (VDD) imalo 58% sudionika, s većom prevalencijom u djevojčica (67% djevojčica i 49% dječaka). Nedostatna količina (VDI) zamjećena je u 29% sudionika. Rezultati ovog istraživanja u skladu su s istraživanjima koja su provedena u drugim zemljama svijeta među djecom predškolske dobi (153,173-176).

Tako je novija presječna studija u zdrave djece Bahreina, u dobi od 1 mjeseca do 16 godina, ustanovila dostatne razine VD u samo 6,6 % djece. VDD imalo je 78,3% djece, a VDI 15,1% djece. Znatno veći udio djevojčica imalo je manje razine VD u odnosu na dječake, a razina VD bila je negativno povezana s dobi (173).

Slično istraživanje obuhvatilo je djecu u dobi od 5 do 18 godina koja su živjela na zemljopisnim širinama od 29° do 37°, na području Irana. Prevalencija VDD kretala se od 49% do >70%. Srednja vrijednost 25(OH)D bila je od 26,0- 28,7 nmol/L. VDD značajnije je prevladavala u djece na zemljopisnim širinama > 33°, no bila je rasprostranjena i na malim zemljopisnim širinama. Deficit VD bio je češi u djevojčica (48,6%) naspram dječaka (26,4%). Podjelom djece u tri dobne skupine od 5–9, 9–13 i 13–18 godina, serumske razine 25(OH)D bile su negativno povezane s dobi (174).

U drugom iranskom istraživanju koje je obuhvatilo reprezentativni uzorak zdrave djece na jugu Irana u dobi od od 9-18 godina, učenika svih osnovnih i srednjih škola nedovoljne razine VD imalao je 83%. VDI (25(OH)D 50-75 nmol/L) je imalo 15% djece, VDD (25(OH)D < 50 nmol/L) imalo je 68% djece, od kojih je 13% imalo ozbiljan nedostatak vitamina D (serumski 25(OH)D < 25 nmol/L). Nije bilo značajne razlike u koncentraciji 25(OH)D između dječaka i djevojčica. Srednja koncentracija 25(OH)D u serumu djece u jesen i zimi bila je 38 nmol/L. Koncentracija 25(OH)D u serumu bila je pozitivno povezana s izlaganjem suncu i fizičkom aktivnosti, a negativno s dobi, ITM i pubertetskim razvojem (175). Pretpostavlja se da mlađa djeca imaju veću fizičku aktivnost i više vremena provode vani (škola i igralište), te imaju zdraviju prehranu pod roditeljskim nadzorom (obogaćenu mliječnim proizvodima).

Španjolski istraživači ispitivali su razine VD u djece dobi od 5-15 godina koja su živjela na sjeverozapadu Španjolske na području geografske širine 42 ° N. Analizom rezultata nađeno je 66% ispitanika s niskim razinama vitamina D. Deficit vitamina D imalo je 6% djece, dok je insuficijenciju imalo 60% djece. Velika učestalost nedostatka vitamina D u djece povećavala se s kroničnom patologijom (astma, metaboličke bolesti, pretilost), a tijekom zime i u proljeće 79% ispitanika nije postiglo optimalnu razinu vitamina D ≥ 30 ng / ml (176).

Retrospektivna studija Sahina i sur. provedena u djece u dobi od 2 mjeseca do 18 godina pokazala je visoku prevalenciju hipovitaminoze D u turske djece koja većinom žive u sunčanoj

suptropskoj klimi. Nedostatak je opažen u 40–45% djece u ranoj dobi, prije nego što je porastao na 80–90% u djece starije od 10 godina. Razina 25(OH)D bila je značajno niža u djevojčica koje su imale i povećanu razinu PTH. Pokazalo se da je učestalost manjka 25(OH)D postala izrazitija rastom djece do 18 godine i zimi (177).

Na nešto povoljnije rezultate statusa vitamina D ukazalo je istraživanje američkih autora koji su koristili nacionalne podatke o zdravlju i prehrani (NHANES) od 2011. do 2014. Pokazali su da je 5% američke populacije starije od 1 godine života u riziku od VDD, a 18% u riziku od VDI. Nisu primijećene razlike u učestalosti rizika prema spolu, no učestalost rizika od nedostatka i insuficijencije D vitamina povećavao se s dobi. Prevalencija rizika od VDD bila je najmanja među djecom u dobi od 1-5 godine, a najveća u odraslih u dobi od 20 do 39 godina (178). Nižu prevalenciju VDD pokazalo je i dansko istraživanje u djece u dobi od 4-8 godina gdje je zabilježena prevalencija VDD u prosjeku u 30% djece (179).

Razlika u rezultatima koji su predstavljeni u našem istraživanju i rezultatima dobivenim u danskom istraživanju posebno su zanimljivi ako uzmemo u obzir razliku u geografskim širinama između Hrvatske (42°N) i Danske (55°N). S obzirom na sjevernu geografsku širinu i posljedično manje sunčanih sati, u Danskoj je bilo za očekivati višu prevalenciju nedostatka vitamina D. Ipak, izgleda da neki drugi čimbenici (npr. vrijeme provedeno na otvorenom, navike zaštite od sunca, prehrambeni unos) imaju značajniji utjecaj od geografske širine te broja sunčanih sati kao posljedice toga.

U našem istraživanju smo po prvi put istraživali status vitamina D u predškolske djece u Hrvatskoj. Ovo je i prvo istraživanje u ovom dijelu jugoistočne Europe (područje bivše Jugoslavije). Prijašnja istraživanja provedena na različitim ispitivanim skupinama u Hrvatskoj (npr. djeca različite dobi, odrasli) uglavnom su se usredotočili na specifičnu populaciju s ozbiljnim zdravstvenim stanjima, što dodatno otežava usporedbe (180-182). Stoga nismo mogli

posebno usporediti naše rezultate s prethodno zabilježenim u djece, pa postoji potreba za budućim istraživanjima kako bi se mogli potvrditi naši rezultati.

Iako nismo uspjeli pronaći usporedive podatke za Hrvatsku, istraživanje provedeno u Bosni i Hercegovini na preko 2400 ispitanika ukazalo je na nedostatak vitamina D kod 82% od ukupnog broja testiranih sudionika (167). Potrebno je istaknuti da je ovo istraživanje obuhvatilo ispitanike u svim dobnim skupinama, te stoga rezultati nisu usporedivi s našima, budući da smo mi promatrali isključivo predškolsku djecu. Ipak, s obzirom da su Hrvatska i Bosna i Hercegovina smještene na istom području, te imaju sličnu kulturološku i sociološku pozadinu, što odražava slične životne navike (npr. vrijeme provedeno na otvorenom, zaštita od sunca, prehrana), rezultati su indikativni i ukazuju na potrebu za dubljim istraživanjem ovog problema na čitavom području.

5.2 Razlike prema spolu vezano uz status vitamina D i razinu tjelesne aktivnosti

U našem istraživanju, razina vitamina D bila je viša kod dječaka nego kod djevojčica. Općenito, žene imaju sklonost nižim razinama vitamina D u odnosu na muškarace, što je uglavnom vidljivo u odrasloj i starijoj populaciji (u žena u menopauzi i starijih muškaraca) (183,184).

Istraživanje koje je pokazalo rezultate slične našim bilo je dansko istraživanje u kojem je otprilike svako četvrto dijete imalo razinu serumskog 25(OH)D ≤ 50 nmol/L, a ženski spol bio je jedan od rizičnih čimbenika za nedostatak vitamina D u djece dobi od 8-11 godina. Dječaci su bili stariji, više su boravili vani, bili fizički aktivniji i imali više razine 25(OH)D, dok su djevojčice zbog ranije ulaska u pubertet, imale veće nakupljanje masnog tkiva (148).

Većina ostalih istraživanja nisu pokazala značajne razlike između dječaka i djevojčica vezano uz status vitamina D. Razlike po spolu zabilježene su samo u nekoliko ranije spomenutih istraživanja, a niže razine vitamina D imale su djevojčice školske dobi (173, 174, 177). Nikooyehu i suradnici u svom istraživanju o razinama VD u djece dobi od 5 do 18 godina

ukazuju na pad serumskih razina 25(OH)D s dobi, no značajne razlike po spolu javljaju se tek u djevojčica starijih od devet godina. Uzrok te razlike u koncentracijama 25(OH)D kod djevojčica starijih od devet godina mogao bi biti način odjevanja i pokrivanja većeg dijela tijela kod starijih iranskih djevojčica, te veće nakupljanje tjelesne masti tijekom rasta i razvoja u pubertetu (173). U prije navedenoj retrospektivnoj studiji Sahina i sur. u kojoj su obrađeni podaci za preko 9042 turske djece nađene su značajno više razine 25(OH)D u djece predškolske dobi u odnosu na školsku dob, te u dječaka školske dobi u odnosu na djevojčice (177).

U velikoj presječnoj studiji vezano za status vitamina D, u koju je bilo uključeno preko 5,5 tisuća djece iz područja jugoistočne Kine (31,57° N) u dobi od jedne do tri godine nije bilo značajnijih razlika između dječaka i djevojčica, dok je prevalencija VDD bila 16,1% (185). Islandsko i finsko istraživanje koja su obuhvatili djecu u dobi od 6-8 godina to su i potvrdila jer iako su u dječaka uočene nešto više razine vitamina D nego u djevojčica, razlike nisu bile statistički značajne (186,136).

Kako bismo objasnili relativni nesklad između naših rezultata i istraživanja u kojima autori nisu zabilježili utjecaj spola na status vitamina D, mogle bi biti važne razlike u razinama tjelesne aktivnosti između spolova. Ukratko, u našem istraživanju razlike u razinama TA u dječaka pokazale su se na razinama L2 (stacionarna aktivnost sa kretanjem udova) i L5 (visok stupanj tjelesne aktivnosti) i bile su više nego kod djevojčica što bi moglo imati utjecaja na bolje rezultate statusa vitamina D u dječaka. Naše istraživanje je prvo koje koristi Pre-PAQ upitnik za mjerenje TA u djece predškolske dobi na ovom području i jedno od prvih koje bilježi TA u predškolske djece u regiji. Naši rezultati u skladu su s istraživanjima vezano za TA djece slične dobi u drugim državama. Tako Pate i suradnici također ukazuju na razlike u TA prema spolu već u predškolskoj dobi gdje su dječaci značajno više sudjelovali u jakoj i umjerenoj fizičkoj aktivnosti od djevojčica (187). Studija koja je prikupljala podatke o TA djece u dobi od 8 do 12 godina ukazuje da su djevojčice 19% manje tjelesno aktivne od dječaka u školskoj dobi. Niži

nivo TA među djevojčicama bio je povezan sa slabijim obiteljskim i školskim utjecajem vezano za TA, te manjim sudjelovanjem u van nastavnom sportu (188).

Iako tumačenje razlika prema spolu vezano uz TA nije u djelokrugu ovog rada, moguće je da takve razlike utječu i na razlike u statusu vitamina D među spolovima. TA u vanjskom okruženju, zbog subtermalnog izlaganja suncu čak i na velikim geografskim širinama pomaže sintezi D vitamina i ima povoljan utjecaj na zdravlje djelujući na imunološki sustav, mineralizaciju kostiju, metabolički sustav i mentalno zdravlje.

5.3 Nedostatak povezanosti između ITM, TA i vremena provedenog na otvorenom sa statusom vitamina D

Iako se smatra da ITM nije objektivan način mjerenja sastava tjelesne mase jer mišićna masa kao i masno tkivo mogu povećati numeričku vrijednost ITM, on se i dalje uvelike koristi kao pokazatelj prekomjerne težine i indirektni pokazatelj stvaranja masnog tkiva, osobito u djetinjstvu (163). Povezanost između masnog tkiva (npr. visoke vrijednosti ITM) i statusa vitamina D često se potvrđuju. Preciznije, istraživanja su pokazala obrnutu povezanost između koncentracija vitamina D i ITM. To se općenito objašnjava metaboličkim utjecajem vitamina D na transkripciju adipogenih faktora, inhibiciju lipolize vezanjem na adipocitne VDR-e i smanjenjem protuupalnih citokina izlučenih iz tkiva (163, 9, 189). Također, uslijed lipofilnosti vitamina D koji se uglavnom skladišti u masnom tkivu pretilih pojedinaca smanjenjuje se njegova bioraspodivnosti i serumska koncentracija (157,158).

U našem istraživanju, nije utvrđena značajna povezanost ITM s vitaminom D. Kako bi se objasnila razlika između naših nalaza i rezultata prethodnih istraživanja u kojima su autori zabilježili negativnu povezanost između adipoziteta i statusa vitamina D, potrebno je naglasiti dva specifična problema.

Kao prvo, ovo istraživanje čiji su uzorak činili predškolci, pokazalo je relativno nisku prevalenciju prekomjerne težine i pretilosti (npr. samo je 3% sudionika imalo vrijednost ITM

≥ 95. percentile). To je otežalo analizu utjecaja ITM na status vitamina D, za razliku od istraživanja s višom prevalencijom prekomjerne težine/pretilosti u kojima je bilo moguće uočiti povezanost sa statusom vitamina D (190-193).

Kao drugo, prethodna istraživanja rijetko su proučavala predškolsku djecu. U većini ispitivanja koja su ih obuhvaćala, oni su bili dio šireg uzorka (tj. predškolska i školska djeca) (191-193). Međutim, kada su istraživanja obuhvaćala isključivo predškolce, pokazatelj pretilosti (ITM) nije se dovodio u vezu sa statusom vitamina D što bi se moglo pripisati varijacijama ITM povezanim s rastom i razvojem (194).

Stoga je upitno postoji li u ovoj dobnoj skupini stvarna poveznica između pretilosti i statusa vitamina D, kao što se to učestalo tvrdi kod nešto starije djece i adolescenata.

Iako su neka od prethodnih istraživanja zabilježila učinke tjelesne aktivnosti u djece i adolescenata na status vitamina D i ITM, gdje su više razine TA bile povezane s višom srednjom serumskom razinom 25(OH)D i nižim ITM, naši rezultati nisu potvrdili takvu povezanost kod predškolaca iz južne Hrvatske (151,195).

Kako bismo pojasnili naše zaključke, potrebno je obratiti pažnju na nekoliko pitanja.

Prvo objašnjenje za nedostatak povezanosti između TA i vitamina D je specifičan uzorak sudionika. Ukratko, istraživanje je obuhvatilo djecu vrlo niskog dobnog raspona (5-6 godina starosti) te je moguće da u takvom uzorku sudionika, drugi čimbenici kao što su prehrana i izloženost suncu postaju važnije odrednice statusa vitamina D od TA.

Kao drugo, razina TA utvrđena je uz pomoć Pre-PAQ upitnika. Roditelji su ispunjavali upitnik u ime svoje djece, a njihovo sudjelovanje bilo je na dobrovoljnoj bazi. Postoji mogućnost da roditelji nisu objektivno prijavili TA svog djeteta zbog neinformiranosti o ponašanju svog djeteta vezano uz TA ili zbog tendencije pružanja socijalno poželjnog odgovora. Stoga su možda bili skloni prijaviti višu razinu tjelesna aktivnost za svoje dijete kao društveno poželjno ponašanje (196). To je vjerojatno posljedica činjenice da zadnjih destljeća stručna javnost sve

više upozorava na opasnosti od sve veće sklonosti sjedalačkom načinu života i prekomjernoj uporabi brojnih elektroničkih naprava u populaciji djece i adolescenata. Predrasuda o društveno poželjnom ponašanju, moguće je objašnjenje nedostatka povezanosti između vremena izloženosti suncu i statusa vitamina D.

Naime, sve donedavno, o problemu nedostatka vitamina D nije se posebno raspravljalo u hrvatskoj znanstvenoj i stručnoj literaturi, zbog geografskog smještaja Hrvatske (42 stupnja sjeverno) i velikog broja sunčanih sati (>2600 sati godišnje). Ipak, posljednji epidemiološki podaci ukazali su na problem u statusu vitamina D, čak i u južnim zemljama (121, 129, 151, 197). Kao rezultat toga, važnost vremena izloženosti suncu kod prevencije nedostatka vitamina D postala je dijelom šire problematike prepoznate i u našoj zemlji (1).

Posljedično, povećana razina izloženosti suncu postala je poželjna slično kao i tjelesna aktivnost. Ovo je osobito uočljivo u roditelja vezano uz vrijeme koje njihova djeca provode na otvorenom izložena suncu. Kao rezultat toga, možemo postaviti logičko pitanje o objektivnosti roditelja koji bilježe vrijeme koje njihova djeca provode izložena suncu. Osim toga, ne smijemo zanemariti činjenicu kako vrijeme provedeno na otvorenom nije zabilježeno u jednakom trenutku kod svih ispitanika (djeca su testirana tijekom ožujka i travnja) što ima za posljedicu razlike s obzirom na vremenske uvjete tijekom tjedana kada su djeca bila testirana.

5.4 Nedostatak povezanost WHtR-a i statusa vitamina D

U ovoj studiji smo po prvi put ispitivali odnos razine vitamina D i WHtR-a kod djece predškolske dobi, te nismo našli statistički značajne povezanosti. S obzirom na fiziologiju VD i brojne studije koje potvrđuju pretilost kao negativan čimbenik razine VD, razloge nepovezanosti razine VD i WHtR u našem istraživanju možemo naći u malom brojem ispitanika koji su imali prekomjernu tjelesnu težinu ili su bili pretili (8% djece s $ITM \geq 85.$ percentili i 3% djece s $ITM \geq 95.$ percentili).

WHtR je bolji u predviđanju adipoziteta i lipidnih kardiometaboličkih rizika u pedijatrijskoj populaciji i objašnjava 80% varijabilnosti tjelesne masti uzimajući u obzir dob i spol. Za razliku od toga, opseg struka objašnjava 72% varijabilnosti, a ITM 68% (198).

Više je studija udjece dobi od 6 do 12 godina ukazalo na WHtR kao bolji pokazatelj raspodjele masti tijekom rasta i razvoja, nego što je opsega struka i ITM (164-165). WHtR se u procjeni pretilosti i rizika za srčano-žilne bolesti koristi za pedijatrijsku populaciju stariju od 6 godina. Moguće je da je srednja dob predškolaca koji su sudjelovali u ovom istraživanju ($6,0 \pm 0,4$ godina) također utjecala na nedostatak povezanosti WHtR-a s razinama VD (165).

Različita istraživanja ukazuju na važnost D vitamina kao endokrinog hormona koji ima važnu ulogu u metaboličkim putevima i ukazuju na izravnu povezanost razina 25(OH)D i pretilosti (199-200).

Pretilost je postala globalni javnozdravstveni problem. Procjenjuje se da će do 2030. godine više od 2 milijarde ljudi imati prekomjernu težinu, a 1 milijarda će biti pretila (201). Istraživanje o učestalosti debljine u hrvatskih predškolaca govori o 10,7 % pretile i 23,1 % djece s prekomjernom tjelesnom težinom bez razlike između pojedinih područja države (202). Podaci sa sistematskih pregleda hrvatskih osnovnoškolaca u 2017./2018. školskoj godini ukazuju na 30 % djece s prekomjernom tjelesnom težinom (203). Metaanaliza 15 studija pokazala je visoku prevalenciju nedovoljnih razina vitamina D, 25(OH)D $<75\text{nmol/L}$ u skupinama djece s prekomjernom težinom i pretiulošću: kod 68,2% pretile djece i s prekomjernom tjelesnom težinom u Španjolskoj, 78,4% u SAD, 92,0% u Ruskoj Federaciji, 95,6% u Iranu do 96,0% u Njemačkoj (160).

Novije istraživanje o nedostatku vitamina D u pretile djece i njegovoj povezanosti s metaboličkim poremećajem uključilo je pretilu djecu u dobi od 5-15 godina koja su bila u procesu liječenja primarne pretilosti. Nedostatak vitamina D uočen je u 75,2% djece, dok je 21,3% imalo nedostatne razine i bio je značajno povezan s inzulinskom rezistencijom.

Studije koje su povezivale ITM i abdominalnu pretilosti, mjerenu opsegom struka (WC) sa razinama vitamina D nisu pokazale značajnu povezanost VD s generaliziranom i abdominalnom pretilošću kod oba spola (205, 206).

Nepodudarnost rezultata različitih studija moguća je zbog različitih metoda mjerenje vitamina D, različite veličine uzorka, klimatskih okolnosti, prehrambenih i životnih navika kao i različitih čimbenika koji utječu na razine vitamina D.

Istraživanja širom svijeta pokazala su neadekvatni status vitamina D u populaciju kako razvijenih tako i zemalja u razvoju. Procjenjuje se da 1 milijarda ljudi širom svijeta ima nedostatak vitamina D (207). Sagledavajući epidemiološke podatke o gotovo pandemijskim razmjerima debljine i nedostatka VD u djece i odraslih, čak i u sunčanim područjima, te utjecaja VD na brojne negativne zdravstvene ishode važno je ukazati na praćenje tjelesne težine u prevenciji pretilosti i hipovitaminoze D. Stoga se kod djece starije od šest godina za procjenu pretilosti i kao prediktor hipovitaminoze D može primjenjivati jednostavan i praktičan parametar kao što je WHtR.

5.5 Povezanost prehrane i vitamina D

S obzirom na mediteransko područje u kojem ispitanici žive i očekivani način mediteranske prehrane, ispitivao se utjecaj prehrane na razine D vitamina. Analizirajući razine D vitamina i tip prehrane, po standardnoj podjeli KIDMED indeksa vezanog uz mediteranski tip prehrane, nije bilo statističke značajne povezanosti razina VD s mediteranskim tipom prehrane. Povezanosti nije bilo u odnosu na standardnu podjelu u skupinu (0-3) ne pridržavanja načela mediteranske prehrane, skupinu (4-7) umjereno pridržavanja i skupinu (8-12) optimalno pridržavanje načela mediteranske prehrane. Međutim, analizom podataka ustanovljen je trend viših razina vitamina D u grupi KIDMED indexa od 7-12 sa statistički značajnom razlikom. Istraživanja koja su se provodila u drugim mediteranskim zemljama nisu koristila procjenu

mediteranskog tipa prehrane, no uz uobičajenu prehranu karakterističnu za ispitivano području imali su slične rezultate vezano za nedostatak vitamina D (129,197)

Istraživanje provedeno kod zdravih talijanskih adolescenata pokazalo je visoku prevalenciju nedostatka VD s trostruko većim rizikom tijekom zimskih mjeseci, što se objašnjava neredovitim tjelesnim aktivnostima i nedovoljnim vanjskim aktivnostima i tipičnom talijanskom prehranom koja uglavnom ne uključuje namirnice bogate D vitaminom (losos, skuša, tuna, shiitake gljive), te činjenicom da mlijeko u Italiji nije rutinski obogaćeno VD (197). Kako su u našem istraživanju više razina VD u grupi KIDMED indexa od 7-12 bile statistički značajne, a KIDMED indeks ≥ 8 označava optimalnu mediteransku prehranu i principe boljih prehrambenih navika zaključuje se da djeca s boljim prehrambenim navikama imaju više razine VD. Analizirajući prehrambene navike i sastav obroka, značajnim se pokazala pozitivna povezanost viših razina D vitamina i konzumiranja više od dva voćna obroka dnevno. To, kao i u drugim istraživanjima, govori o pozitivnom utjecaju dobrih prehrambenih navika na razine D vitamina (208,136). U našem istraživanju konzumacija maslinovog ulja u domaćinstvu također je povezana s višim razinama D vitamina, što dodatno govori o pozitivnom utjecaju mediteranske prehrane. U ovom se istraživanju pokazala negativna povezanost preskakanja obroka s razinama VD što bi ukazalo na utjecaj loših prehrambenih navika na niže razine VD. Rezultati se poklapaju s HELENA studijom (*engl. Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence*) koja je obuhvatila djecu starije dobi od 12,5 do 17,5 godina iz deset europskih zemalja. U tom istraživanju se pokazalo da je redovita konzumacija doručka povezana s većim unosom pojedinih vitamina kao vitamina D, B9, B6, B12 i višom koncentracijom u krvi. Preskakanje doručka povezano je s nižom koncentracijom 25(OH)D u oba spola. Studija je također istražila prehrambene izvore Ca i VD te pridružene sociodemografske i životne čimbenike među europskim adolescentima. Rezultati su pokazali da su mlijeko i sir bili glavni

izvori unosa Ca i najvažniji izvor VD, a djevojčice s visokoobrazovanim roditeljima imale su veći unos Ca (208).

U Finskoj studiji među djecom i adolescentima, o utjecaju prehrane i dodataka prehrani na razinu D vitamina pokazalo se da je mlijeko bilo glavni prehrambeni izvor vitamina D, a mliječni proizvodi najviše su doprinijeli koncentraciju 25(OH)D u djece. Razine vitamina D u ispitavanoj skupini su bile više od djece u ostalom dijelu Europe. Tri čaše (450 g) mlijeka po danu bile su dovoljne za smanjenje rizika od nedostatka 25(OH)D u serumu ($VD < 50 \text{ nmol/L}$). Glavni prehrambeni izvor vitamina D bilo je mlijeko obogaćeno vitaminom D koji se uobičajeno koristi u Finskoj kao i češća primjena dodataka VD nego u drugim zemljama. Nađen je niži unos vitamina D prehranom u djevojčica nego u dječaka, kao posljedica manje konzumacije mlijeka među djevojčicama (136). U pojedinim studijama nađene su niže razine VD u adolescentica što se može objasniti manjom tjelesnom aktivnosti, te bržim rastom i sazrijevanjem i višim sadržajem tjelesne masti nego u dječaka (148, 192).

Danska studija ustanovila je da se unos D vitamina može povećati kroz školske obroke konzumacijom hrane bogate prirodnim izvorom D vitamina, a sezonski pad razina VD u zimskim mjesecima na sjevernim geografskim širinama može se ublažiti obogaćivanjem hrane vitaminom D. Istraživanje je provedeno među djecom u dobi od 8 do 11 godina. Ispitivao se utjecaj prehrambeno uravnoteženih školskih obroka (s tjednim obrocima ribe) na koncentracije serumskog 25(OH)D. Školski obroci povećali su unos vitamina D za $0,9 \mu\text{g}$ / dnevno, te su zabilježene sezonske varijacije u razinama VD. Djeca koja su uzimala školski obrok s tjednim obrocima ribe imala su više razine 25(OH)D od studenog do veljače nego djeca koja su bila kontrolna skupina (nisu uzimala prehrambeno uravnotežene obroke s ribom). U razdoblju od ožujka do lipnja nije bilo razlika što se može povezati s boljom kožnom resorpcijom VD uslijed boravka na otvorenom. Porast unosa vitamina D prehranom može imati potencijal učinak ublažavanja zimskog deficita vitamina D (209).

Istraživanje Pekinnena i sur. u djece u dobi 7-19 godina također je pokazalo izravnu vezu između koncentracije serumskog 25(OH)D i unosa VD prehranom. Prema nordijskim preporukama za postizanje dostatnih razina 25(OH)D potreban je unos VD od najmanje 7,5 µg / dan. U 34% ispitanika unos je bio ispod 7,5 µg / dan. Ispitanici koji su imali prosječan unosa vitamina D od 12,3 µg / dan imali su dostatne razine VD. No, ispitanici koji su unosili 8,5 µg / dan imali su razine 25(OH)D ispod 37,5 nmol/L što je pokazalo da bi nordijska preporuka za unos vitamina D trebala biti znatno veća od preporučenih (210).

U kanadskoj studiji, veći unos mlijeka obogaćenog vitaminom D povezan je s višom koncentracijom 25(OH)D u serumu i s manjim rizikom od nedostatka vitamina D bez obzira na godišnju dob i pigmentaciju kože. U trogodišnjem istraživanju koje je obuhvatilo 1898 zdrave djece u dobi od 1 do 5 godina ispitivali su se učinci suplementacije vitaminom D i dnevne konzumacije 250 ml kravljeg mlijeka na razine 25(OH)D u serumu. Promjenjive varijable kao što su dodatak vitamina D povećao je razinu 25(OH)D za 8,5 nmol/L, a konzumacija kravljeg mlijeka za 4 nmol/L. Nepromjenjive varijable koje odražavaju kožnu sintezu vitamina D (kožna pigmentacija i sezona) također su bile snažno povezane sa statusom 25(OH)D, ali su činile mnogo manji udio u varijabilnosti statusa VD (211). U britanskom istraživanju se također zaključuje da bi obogaćivanje hrane vitaminom D moglo biti najučinkovitiji način za poboljšanje statusa vitamina D u djece (212).

Itkonena i sur. u svom preglednom članku uključili su 49 observacijskih studija o unosu vitamina D u državama koje provode politiku obogaćivanja tekućeg mlijeka (mlijeko i fermentirani proizvodi) vitaminom D, za razdoblje od 1993. – 2017. Studije su pokazale pozitivnu povezanost konzumacije mlijeka obogaćenog vitaminom D i statusa 25(OH)D u različitim populacijskim skupinama. U zemljama sa sustavnom nacionalnom politikom obogaćivanja tekućih mliječnih proizvoda vitaminom D (Finska, Kanada, Sjedinjene Države) ukazuje na poboljšanje ukupnog unosa VD od 28 do 63%, dok je u zemljama (Norveška i

Švedska) gdje su tekući mliječni proizvodi bili obogaćenim manjim količinama VD doprinos unosu vitamina D bio od 4% do 12%. U svim ovim zemljama ukupni unos VD bio je veći oko 50% nego u zemljama bez sustavne nacionalne politike gdje se samo dio mliječnih proizvoda obogaćuje VD (Irska, Velika Britanija, Španjolska, Australija). Zaključno, pokazalo se da tekući mliječni proizvodi obogaćeni vitaminom D doprinose unosu vitamina D i statusu 25(OH)D. Međutim, njihov utjecaj na unos vitamina D na populacijskoj razini ovisi o tome je li obogaćivanje vitaminom D sustavno i temeljeno na nacionalnoj politici zemlje (213).

Kako je u većini zapadnoeuropske prehrane malo hrane bogate vitaminom D, mnoge zemlje provode javnozdravstvenu politiku suplementacije vitaminom D, no uglavnom u dojenačkoj dobi. Iako nacionalnu politiku suplementacije vitaminom D za dojenčad ima 96% europskih zemalja, pridržavanje preporučenih programa je umjereno ili nisko u gotovo polovici anketiranih zemalja (214).

Sva ova istraživanja ukazuju o utjecaju prehrane na razine VD i važnost nacionalne politike u postizanju dovoljnih razina vitamina D u populaciji.

Tako je u našem istraživanju jedan od razloga nižih razina VD u ispitivane djece koja preskaču doručak vjerovatno nedovoljna konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda koji su najčešće uobičajeni sastav doručka, kao i općenito nepravilne prehrambene navike. Redovita konzumacija doručka mogla bi biti jedan od pokazatelj zdravijeg načina prehrane i strategija u promociji poboljšanja prehrambenog unosa Ca i VD i zdravijih stilova života i brige o zdravlju. Zdravstvena politika postizanja dostatnih razina VD u populaciji treba podrazumjevati preporuke za nadoknadu vitaminom D, prehrambenu edukaciju i podizanje svijesti o važnosti tjelesne aktivnosti i boravka na otvorenom.

5.6 Slabosti i snaga istraživanja

Slabosti ovoga istraživanja su provedba na prigodnom uzorku djece predškolske dobi iz samo jedne regije mediteranskog dijela Hrvatske i popunjavanje upitnika od strane roditelja. Postoji mogućnost da su roditelji, koji su pristali na sudjelovanje djece u istraživanju, davali društveno poželjne odgovore za svoju djecu o tjelesnoj aktivnosti, načinu prehrane i vremenu izloženosti suncu. Postoji mogućnost da dio roditelja nije želio da djeca sudjeluju u istraživanju zbog mogućnosti utvrđivanja niskog statusa VD, stanja uhranjenosti i navika nezdravog stila življenja.

Snaga studije sastoji se u provedbi istraživanja o statusa vitamina D, stanju uhranjenosti i navikama zdravih stilova života u zdrave predškolske djece, po prvi puta u Hrvatskoj.

Provedba istraživanja na reprezentativnom uzorku predškolske djece uskog dobnog raspona u istom razdoblju godine (ožujak-travanj) pri pregledu za upis u prvi razred osnovne škole, pridonosi spoznajama o statusu VD i povezanosti sa stanjem uhranjenosti i životnim navikama vezano za prehranu i TA.

6 ZAKLJUČAK

1. Naši rezultati pokazali su kako nedostatak vitamina D uvelike prevladava kod naizgled zdrave predškolske djece u dobi 5-6 godina, u južnom dijelu Hrvatske. Nedostatak vitamina D (VDD) uočen je kod gotovo 60% djece (49% muške i 67% ženske djece).
2. Spol je bio važan čimbenik vezano uz utjecaj na status vitamina D, pri čemu je kod dječaka zabilježen niži rizik od nedostatka vitamina D u odnosu na djevojčice.
3. Rezultati su pokazali nižu tjelesnu aktivnost kod djevojčica, no nismo mogli potvrditi razinu TA kao čimbenik sa značajnim utjecajem na status vitamina D kod promatrane djece.
4. Nismo utvrdili povezanost između vremena provedenog na otvorenom i razine vitamina D.
5. Zaključak se može dodatno potkrijepiti činjenicom da ITM i WHtR kao pokazatelj adipoziteta u ovoj životnoj dobi, također nisu bili povezani s razinom vitamina D.
6. Rezultati utjecaja prehrane na razine vitamina D koristeći KIDMED indeks kao parametar mediteranskog tipa prehrane pokazali su statistički značajnu povezanost razine vitamina D s kategorijom optimalne mediteranske prehrane (Kidmed indeks ≥ 8) i boljim prehrambenim navikama.

Budući da je ovo istraživanje obuhvatilo djecu iz jedne specifične geografske regije (tj. mediteranski dio Hrvatske), za koju je karakteristična blaga klima i veći broj sunčanih sati, rezultate bi trebalo potvrditi i u ostalim regijama. U budućim istraživanjima trebalo bi posebno obratiti pažnju na druge potencijalne poveznice sa statusom vitamina D, kao što je ponašanje vezano uz zaštitu od sunca (tj. uporabu krema, losiona i odjeće za zaštitu od sunca) i nadomjestak vitamina D.

Znanstveni doprinos ovog istraživanja temelji se na dokazima razine vitamina D i čimbenika rizika za hipovitaminozu D u djece predškolske dobi u mediteranskom podneblju. Ukazuje na

potrebu javnozdravstvene platforme o nadoknadi VD prije faze intenzivnog rasta i razvoja u pubertetu, te podizanja osviještenosti o čimbenicima rizika za hipovitaminozu D u djece predškolske dobi. Ovo je prvo istraživanje u djece predškolske dobi o povezanosti razine vitamina D s WHtR, kao značajnijim pokazateljem pretilosti, nego što je ITM.

Povezanost viših razina vitamina D i boljeg pridržavanja načela mediteranske prehrane procjenjene KIDMED upitnikom, što do sada nije provedeno, temelj je za pridržavanje i razvoj programa unaprijeđenja zdravih stilova života vezanih za prehranu i tjelesnu aktivnost tijekom razdoblja školovanja.

Zaključno, nedostatak vitamina D može se prevenirati i lako izliječiti, pa je velika učestalost nedostatka vitamina D neprihvatljiva. Politika prevencije nedostatka VD treba obuhvatiti standardizaciju mjerenja u istraživanjima D vitamina, promociju prehrambenih preporuka, tjelesnu aktivnost, obogaćivanje hrane dodavanjem vitamina D i razumno izlaganje suncu, uzimajući u obzir nacionalne, kulturološke i prehrambene navike.

7 SAŽETAK

Iako nedostatak vitamina D predstavlja globalni problem, posebno kod djece, postoji manjak informacija o ovoj problematici u odnosu na predškolsku djecu iz jugoistočne Europe. Cilj ove studije ustanoviti je prevalenciju nedostatka vitamina D, te povezanost u odnosu na spol, vrijeme provedeno na otvorenom, tjelesnu aktivnost (TA), indeks tjelesne mase (ITM), omjer opsega struka i visine WHtR, mediteranski tip prehrane (prediktori) i status vitamina D (rezultat/ishod) kod zdrave predškolske djece. Sudionici su bili predškolci (svi u dobi od 5 do 6 godina) iz južne Hrvatske. Svi sudionici su testirani tijekom obveznog sistematskog pregleda, 6-7 mjeseci prije upisa u školu. TA je izračunata uz pomoć Pre-Paq upitnika koji kategorizira TA na pet razina (od sjedilačke do visoke razine tjelesne aktivnosti). Prevalencija nedostatka vitamina D bila je visoka; kod 58% djece razine vitamina D, 25(OH)D bile su <50 nmol/l (VDD), dok je kod ostalih 29% zabilježena nedostatna koncentracija vitamina D, 25(OH)D 50-75 nmol/l (VDI). Kod dječaka razine vitamina D bile su više nego kod djevojčica (49.61 ± 19.67 i 43.37 ± 20.23 nmol/l, pojedinačno; t-test: 2.52, $P < 0.01$). Uz pomoć multinomijalne regresije kojom se računao učinak vitamina D i dostatna razina (25(OH)D >75 nmol/l) kao referentna vrijednost, utvrđeno je kako je spol signifikantni prediktor statusa vitamina D, pri čemu su dječaci pod nižim rizikom od razvoja nedostatka vitamina D u odnosu na djevojčice (OR: 0.33; 95%CI: 0.15-0.74).). Kao značajan čimbenik više razine D vitamina utvrđen je Kidmed indeksa veći od 7 što govori o optimalnom pridržavanju principa mediteranske prehrane. Pomoću Bayesianse selekcije modela, dokazana je pozitivna povezanost razina D vitamina sa konzumacijom više od dva obroka voća dnevno i upotrebom maslinovog ulja, dok je preskakanje obroka imalo negativan utjecaj na razine D vitamina. Model je mogao objasniti samo 5,2% raznolikosti u razinama VD u krvi, ali je statistički značajan.

Ovi rezultati pokazali su visoku prevalenciju nedostatka vitamina D kod predškolaca iz južnog dijela Hrvatske, što je posebno alarmantno s obzirom na geografski položaj promatrane regije (42°N) kao i veliki broj sunčanih sati (>2600 sati godišnje). Postoji potreba za daljnjim istraživanjima ostalih potencijalnih poveznica s vitaminom D i utemeljenje javnozdravstvene platforme za nadoknadu vitamina D.

Ključne riječi: nedostatak vitamina D, prevalencija, tjelesna aktivnost, predškolci, indeks tjelesne mase, mediteranska prehrana

8 SUMMARY

The frequency and the risk factors for vitamin D deficiency in preschool children at Split and Dalmatian County

The deficiency of the vitamin D is an important global problem, particularly in children.

However, in relation to preschool children from Southern Europe there is a lack of information regarding this issue. The aim of this study was to establish the prevalence of

vitamin D deficiency and the association in relation to gender, time spent out doors, physical activity (PA), body mass indeks (BMI), waist and height ratio (WhtR), Mediterranean diet (predictors) and vitamin D status (outcome) in healthy preschool children. The participants were preschool children (all aged 5 to 6 years) from South Croatia. All participants were tested during mandatory medical examination, 6-7 months prior to school enrollment. The PA was calculated using Pre-Paq questionnaire categorizing PA in to five levels (from sedentiary to high level of physical activity). The prevalence of vitamin D deficiency was high; 58% of children had vitamin D, 25(OH)D levels <50 nmol/l (VDD), while in the remaining 29% an insufficient concentration of vitamin D, 25(OH)D 50-75 nmol/l (VDI) was reported. The boys had higher levels of vitamin D than girls (49.61 ± 19.67 i 43.37 ± 20.23 nmol/l, respectively; t-test: 2.52, $P < 0.01$). Using multinomial regression in order to calculate the effect of vitamin D and the sufficient level (25(OH)D >75 nmol/l) as the reference value, the gender was determined as a significant predictor for vitamin D status, with boys being at lower risk for vitamin D deficiency in relation to girls (OR: 0.33; 95%CI: 0.15-0.74). As a significant factor of high vitamin D levels, the KIDMED index higher than 7 points was indicated, which suggested an optimal following of the Mediterranean diet. The implementation of Bayesian model selection enable devidence of the postive correlation between vitamin D and the intake

of more than two servings of fruit per day as well as the olive oil consumption, where as skipping meals had negative effect on vitamin D levels. The model could have accounted for only 5.2% of variations in blood levels of VD, but it was statistically significant. These results indicated the high prevalence of the vitamin D deficiency in the preschool children from South Croatia, which is especially alarming given the geographical position of the studied region (42° N) as well as the high number of sunlight hours (>2600 hours per year). Further investigation for other potential correlations with vitamin D is essential, also the establishment of a public health platform for vitamin D supplementation.

Keywords: vitamin D deficiency, prevalence, physical activity, preschool children, body mass indeks, Mediterranean diet.

9 POPIS LITERATURE

1. Vranešić BD, Giljević Z, Kušec V, Laktašić ŽN, Bošnjak PM, Vrdoljak E, et al. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. *Liječ Vjesn.* 2016;138:121-32.
2. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013;5(1):51–108.
3. Laktasić ŽN, Korsić M, Crncević OZ, Anić B. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječ Vjesn.* 2011;133:194-204.
4. Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):217-26.
5. Brommage R, Deluca HF. Evidence That 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Is the Physiologically Active Metabolite of Vitamin D₃. *Endocrine Reviews.* 1985; 6 (4): 491–511.
6. Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, Vanderschueren D, Verschueren S, Kuchuk N, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(3):277-85.
7. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4–8.
8. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:789–95.
9. Deluca H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep.* 2014; 3: 479.
10. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;1:407–412.

11. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634–9.
12. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Hope W, Lorri P, Daylily O, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007; 158:1–235.
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
14. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29: 726–76.
15. Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J Biochem.* 2000; 127(5):717-22.
16. Holick M F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73.
17. Bivona G, Agnello L, Bellia C, Iacolino G, Scazzone C, Sasso B L, Ciaccio M. Non-Skeletal Activities of Vitamin D: From Physiology to Brain Pathology. *Medicina* 2019; 55(7): 341.
18. Nezhad AH, Spira A, Holick MF. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58725.
19. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:482-96.
20. Luong K, Nguyen LT, Nguyen DN. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21:338–46.
21. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512–517.

22. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes Nutrients. 2019;11(9):2185.
23. Mathieu C, Waer M; Casteels K; Laureys J.; Bouillon R. Prevention of type I diabetes in NOD mice by non hypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, KH1060. *Endocrinology* 1995;136(3):866-72.
24. Panjiyar R.P, Daya. D, Attri S.V, Sachdeva N, Sharma R, Bhalla A.K. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual β cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2018; 24 (3): 111-117.
25. Mirhosseini N, Vatanparast N, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2017;102(9):3097–3110.
26. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin. Endocrinol.* 2012;76:315–325.
27. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9): 1949.
28. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapfl M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 2011;8:243–247.
29. Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med. J.* 2014;55:476–481.
30. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015;18(3):222-7.
31. Vondra K, Stárka L, Hampl R. Vitamin D and thyroid diseases. *Physiol. Res.* 2015;64:95–100.

32. Deseilligny PC, Souberbielle J. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(2):81–116.
33. Elkama A, Karahalil B. Role of gene polymorphisms in vitamin D metabolism in multiple sclerosis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2018;69:25-31.
34. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 ;79(3):261-6.
35. Munger K, Levin L, Hollis B, Howard N, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832.
36. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62(1):60–65.
37. Ganesh A, Apel S, Metz L, Patten S. The case for vitamin D supplementation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2(4):281-306.
38. Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology.* 2011;76(5):425–431.
39. Tremlett H, Zhu F, Ascherio A, Munger KL. Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis. *Neurology.* 2018; 90(14):e1191-e1199.
40. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jørgensen KT et al. Author response: Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Neurology.* 2017;89(4):411.
41. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* 2018 Jun; 7(1): 59–85.
42. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(2):81-116.

43. Ali SN, Nanji K. A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus*. 2017; 9(5): e1288.
44. Jiao J, Castro M. Vitamin D and asthma: current perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 ;15(4):375-82.
45. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, Lake S, Lange C, Wjst M, et al. Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asathma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1057–65.
46. Zhao DD, Yu DD, Ren QQ, Dong B, Zhao F, Sun YH. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(4):423-429.
47. Zhang LL, Gong J, Liu CT. Vitamin D with asthma and COPD: not a false hope? A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):7607-16.
48. Zhu B , Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with these verity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1907-16.
49. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin Ther*. 2017;39(5):917-929.
50. Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India*. 2017;34(4):355-363.
51. Dabbah H, Bar Yoseph R, Livnat G, Hakim F, Bentur L. Bronchial reactivity, inflammatory and allergic parameters, and vitamin D levels in children with asthma. *Respir Care*. 2015;60(8):1157–1163.
52. Confino-Cohen R, Brufman I, Goldberg A, Feldman BS. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. *Allergy*. 2014;69(12):1673-80.

53. Yadav M, Mittal K. Effect of Vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Indian J Pediatr.* 2014;81:650–4.
54. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011; 60: 571–607.
55. Behzadil P, Behzadil E, Ranjbar R. The Incidence and Prevalence of Crohn's Disease in Global Scale. *SOJ Immunol.* 2015; 3(2):1:6.
56. Schultz M, Butt AG. Is the North-to-South gradient in inflammatory bowel disease a global phenomenon? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 445–447.
57. Jantchou P, Clavel-Chapelon F, Racine A, et al. High residential sun exposure is associated with a low risk of incident Crohn's disease in the prospective E3N cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 75–81.
58. Raftery T, O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(1):56-66.
59. Nielsen OH, Hansen TI, Gubatan JM, Jensen KB, Rejnmark L. Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology* 2019;10 (4):1–7.
60. Froicu M, Cantorna MT. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC Immunol* 2007;8: 5.
61. Zhao H, Zhang H, Wu H, et al. Protective role of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 57–57.
62. Cantorna M.T. Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog. Biophys. Mol. Boil.* 2006;92:60–64.
63. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13:13–27.

64. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J*. 2015; 3(3): 294–302.
65. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: Vitamin D3 treatment in Crohn's disease. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 377–383.
66. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, et al. Association of vitamin D level with clinical status in inflammatory bowel disease: a 5-year longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:712–9
67. Dimitrov V, White JH. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:68-78.
68. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:109275.
69. Zhou C., Lu F., Cao K., Xu D., Goltzman D., Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney International*. 2008;74(2):170–179.
70. Wang T J, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503–511.
71. Meehan M, Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol*. 2014;28:60–71.
72. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:265–281.
73. Wang L, Song Y, Manson J, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:819–829.

74. Kestenbaum B, Katz R, De Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1433–1441.
75. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):713-9.
76. Lugg ST, Howells PA, Thickett DR. Optimal Vitamin D Supplementation Levels for Cardiovascular Disease Protection. *Dis Markers.* 2015; 2015: 864370.
77. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980 ;9(3):227-31.
78. Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann. Epidemiol.* 2009;19:446–454
79. Beata EM, Psurska F, Milczarek M, Psurski M, Kutner A, Wietrzyk J, et al. Vitamin D derivatives potential the anticancer and anti-angiogenic activity of tyrosine kinase inhibitors in combination with cytostatic drugs in an A549 non-small cell lung cancer model. *International Journal of Oncology.* 2017;52(2)337-366.
80. Kristin K. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviewes Cancer.* 2007;7:686-700.
81. Köstner K1, Denzer N, Müller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3511-36.
82. Díaz L, Díaz-Muñoz M, García-Gaytán AC, Méndez I. Mechanistic effects of calcitriol in cancer biology. *Nutrients.* 2015;7:5020–50.

83. Ogbah Z, Visa L, Badenas C, Ríos J, Puig-Butille JA, Bonifaci N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels and vitamin D receptor variants in melanoma patients from the Mediterranean area of Barcelona. *BMC Med Genet.* 2013;14:26.
84. Seyedalipour F, Mansouri A, Vaezi M, Gholami K, Heidari K, Hadjibabaie M et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients and Its Adverse Outcome. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017; 11(3): 209–216.
85. Friedman CF, Bachow SH. Vitamin D and Cancer-A Review. *US Endocrinology.* 2013;9(1):44-49.
86. Zhu M, Tan Z, Luo Z, Hu H, Wu T, Fang S, Wang H, Lu Z. Association of the vitamin D metabolism gene GC and CYP27B1 polymorphisms with cancer susceptibility: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Biosci Rep.* 2019 ;39(9) : BSR20190368.
87. Young MRI, Xiong J. Influence of vitamin D on cancer risk and treatment: Why the variability? *Trends Cancer Res.* 2018; 13: 43–53.
88. Feng Q, Zhang H, Dong Z, Zhou Y, Ma J. Circulating 25-hydroxyvitamin D and lung cancer risk and survival: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8613.
89. Karthikayan A, Sureshkumar S, Kadambari D, Vijayakumar C. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Aug;62(4):452-459.
90. Shiota M, Fujimoto N, Kashiwagi E, Eto M. The Role of Nuclear Receptors in Prostate Cancer. *Cells.* 2019 Jun 17;8(6).
91. Zhang X, Giovannucci E. Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(4-5):485-94.

92. Rheem D, Baylink DJ, Olafsson S, Jackson CS, Walter MH. Prevention of colorectal cancer with vitamin D. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(7-8):775-84.
93. Tacyildiz N, Tanyildiz GO, Tekin D, Ates C, Dincaslan H, Yavuz G. Vitamin D levels in patients with childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 30:15.
94. Fouda A, Kandil S, Boujettif K, Fayea N. Hypovitaminosis D in Childhood Cancer Survivors: Importance of Vitamin D Supplementation and Measurement Over Different Points of Time. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(2):e83-e90.
95. Mohan R, Mohan G, Scott JX, Rajendran A, Paramasivam V, Ravindran M. Vitamin D insufficiency among children with cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2016; 37(1): 14–19.
96. Bhattacharya S, Verma N, Kumar A. Prevalence of vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with adverse outcomes during induction phase of treatment. *Nutr Cancer*. 2019; 22:1-5.
97. Ariganjoye R. Pediatric Hypovitaminosis D: Molecular Perspectives and Clinical Implications. *Global Pediatric Health*. 2016;4: 1-7.
98. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJL, Nurnberger JI Jr, Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat Rev Genet*. 2017;18(6):362-376.
99. Christensen DL, Maenner MJ, Bilder D, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years – Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2019;12:68(2):1-19.
100. Vllasaliu L, Jensen K, Dose M, Hagenah U, Hollmann H, Kamp-Becker I, et al. The diagnostics of autism spectrum disorder in children, adolescents and adults: Overview of

- the key questions and main results of the first part of the German AWMF-S3 – clinical guideline. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2019;47(4):359-30.
101. Baio J. Prevalence of Autism Spectrum Disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States. 2008; 61:1-19.
 102. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of Autism Spectrum Disorders: The proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr.* 2015;169:56–62.
 103. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med. Hypotheses.* 2008;70:750–759.
 104. Bodnar LM, Plaatt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol.* 2015;125:439-447.
 105. Fernell E, Bejerot S, Westerlund J, et al. Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study. *Mol Autism.* 2015;6:3.
 106. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Bjørklund G et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci.* 2016;19(8):346-351.
 107. Grant WB, Cannell JJ. Autism prevalence in the United States with respect to solar UV-B doses: An ecological study. *Dermatoendocrinol.* 2013 ;5(1):159-64.
 108. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014;28:2398-2413.
 109. Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA, Whitfield GK, Jurutka PW. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018;11(13):19.
 110. Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):183-193.

111. Ariganjoye R. Pediatric Hypovitaminosis D. Molecular Perspectives and Clinical Implications. 2017; Glob Pediatr Health. 2017; 4: 2333794X16685504.
112. Elsary AY, ElgameelAA, Mohammed WS, Osman M. Zaki OM, Taha SA. Neonatal hypocalcemia and its relation to vitamin D and calcium supplementation. Saudi Med J. 2018; 39(3): 247–253.
113. Fiscoletti M, Stewart P, Munns CF. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. Public Health Rev. 2017; 38: 19.
114. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(3):243-253.
115. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. Matern Child Nutr. 2016;12(4):647-68.
116. O'Callaghan KM, Hennessy A, Hull GLJ, Healy K, Ritz C, Kenny LC, Cashman KD, et al. Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera ≥ 25 –30 nmol/L: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude. Am J Clin Nutr. 2018 ; 108(1): 77–91.
117. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. Int J Environ Res Public Health. 2018 ; 15(10): 2241.
118. Öhlund I, Lind T, Hernell O, Silfverdal SA, Åkeson PK. Increased vitamin D intake differentiated according to skin color is needed to meet requirements in young Swedish children during winter: a double-blind randomized clinical trial. The American Journal of Clinical Nutrition. 2017;106:105-112.

119. Yeum KJ, Song BC, Joo NS. Impact of Geographic Location on Vitamin D Status and Bone Mineral Density. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(2): 184.
120. Barrea L, Savastano S, DiSomma C, Savanelli MC, Nappi F, Albanese L, et al. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:207–214.
121. Mazzoleni S, Magni G, Toderini D. Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500 IU/day in north Italian children (DINOS study). *Italian Journal of Pediatrics*. 2019; 45:18.
122. Godel GC, Canadian Pediatric Society, First Nations, Inuit and Metis Health Committee. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007;12:583–589. doi: 10.1093/pch/12.7.583.
123. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*. 2013;64:319–327. doi: 10.5603/EP.2013.0012.
124. Casey CF, Slawson DC, Neal LR. Vitamin D supplementation in infants, children, and adolescents. *Am Fam Physician*. 2010; 15;81(6):745-8.
125. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch BR, Bianchi M, et al. Management of Endocrine Disease: Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency; a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:23-54.
126. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of

- Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(1):51.
127. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044.
128. Kiely M, Cashman KD. Summary Outcomes of the ODIN Project on Food Fortification for Vitamin D Deficiency Prevention. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2342.
129. Chakhtoura M, Rahme M, Chamoun N, El-HajjFuleihan G. Vitamin D in the Middle East and North Africa. *Bone Rep*. 2018;8:135-146.
130. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):2055-62.
131. Mirceta M, Petrovic D, Culic S, Karin Z, Supe-Domic D, Markic J. Vitamin D Status in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in University Hospital of Split. *Central Eur J Paed* 2018;14(2):154-9.
132. Bjarnadottir A, Kristjansdottir AG, Hrafnkelsson H, Johannsson E, Magnusson KT, Thorsdottir I. Insufficient autumn vitamin D intake and low vitamin D status in 7-year-old Icelandic children. *Public health nutrition* 2015;18:208-17.
133. Munasinghe LL, Willows ND, Yuan Y, Ekwaru JP, Veugelers PJ. Vitamin D Sufficiency of Canadian Children Did Not Improve Following the 2010 Revision of the Dietary Guidelines That Recommend Higher Intake of Vitamin D: An Analysis of the Canadian Health Measures Survey. *Nutrients*. 2017; 9(9): 945.
134. Esmaeili Dooki MR, Moslemi L, Moghadamnia AA, Alijanpour Aghamaleki M, Bijani A, Pornasrollah M, et al. Vitamin D status in preschool children: Should vitamin D supplementation, preventing vitamin D deficiency be continued in children over 2 years? *Journal of Public Health* . 2019; 41(3): 575-582.

135. Voortman T, Van den Hooven EH, Heijboer AC, Hofman A, Jaddoe VW, Franco OH. Vitamin D deficiency in school-age children is associated with sociodemographic and lifestyle factors. *J Nutr.* 2015;145(4):791-8.
136. Soininen S, Eloranta AM, Lindi V, Venäläinen T, Zaproudina N, Mahonen A, Lakka TA. Determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentration in Finnish children: the Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study. *Br J Nutr.* 2016;115(6):1080-91.
137. Zadka K, Palkowska-Goździk E, Rosolowska-Huszcz D. The State of Knowledge about Nutrition Sources of Vitamin D, Its Role in the Human Body, and Necessity of Supplementation among Parents in Central Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7): 1489.
138. Wiium N, Säfvenbom R. Participation in Organized Sports and Self-Organized Physical Activity: Associations with Developmental Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(4): 585.
139. Bidzan-Bluma I, Lipowska M. Physical Activity and Cognitive Functioning of Children: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018;15(4): 800.
140. Klingberg S, Draper CE, Micklesfield LK, Benjamin-Neelon SE, van Sluijs EM. Childhood Obesity Prevention in Africa: A Systematic Review of Intervention Effectiveness and Implementation. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(7): 1212.
141. Czyżs SH, Toriola AL, Starosciak W, Lewandowski M, Paul Y, Oyeyemi AL. Physical Fitness, Physical Activity, Sedentary Behavior, or Diet What Are the Correlates of Obesity in Polish School Children? *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017; 14(6): 664.
142. Scragg RK, Camargo CA Jr, Simpson RU. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am. J. Cardiol.* 2010;105(1):122-8.

143. Brown HE, Pearson N, Braithwaite RE, Brown WJ, Biddle SJ. Physical activity interventions and depression in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013, 43, 195–206.
144. Black LJ, Burrows SA, Jacoby P, et al. Vitamin D status and predictors of serum 25 hydroxyvitamin D concentrations in Western Australian adolescents. *Br J Nutr.* 2014;112(7):1154–62.
145. Absoud M, Cummins C, Lim M.J, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: A Great Britain population based study. *PLoS One.* 2011;6(7):e22179.
146. Kluczynski MA, Lamonte MJ, Mares JA, Wactawski-Wende J, Smith AW, Engelman CD, et al. Duration of physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D status of postmenopausal women. *Ann. Epidemiol.* 2011;21:440–449.
147. Scragg R, Camargo Jr CA. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(6):577-86.
148. Petersen RA, Dalskov SM, Sorensen LB, Hjorth MF, Andersen R, Tetens I, et al. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8–11-year-old children, independently of body fat and physical activity. *Br. J. Nutr.* 2015;114:1647–1655.
149. Lammle L, Bergmann K, Bos K, Koletzko B. Predictors of differences in vitamin D levels in children and adolescents and their relation to endurance performance. *Ann. Nutr. Metab.* 2013; 62: 55–62.
150. Mortensen C, Molgaard C, Hauger H, Kristensen M, Damsgaard CT. Sun behaviour and physical activity associated with autumn vitamin D status in 4–8-year-old Danish children. *Public Health Nutr.* 2018; 21(17):3158-3167.

151. Al-Othman A, Al-Musharaf S, AlDaghri NM, Krishnaswamy S, Yusuf D.S, Alkharfy KM et al. Effect of physical activity and sun exposure on vitamin D status of Saudi children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2012;12:92.
152. Almehmadi BM, Fallata EM, Alqahtani SZ and Al-Agha AE. The Effects of Physical Activity and Sun Exposure on Vitamin D Status among Children from Jeddah, Saudi Arabia. *J Pediatr Care.* 2016, 2:1. doi:10.21767/2471-805X.100009.
153. Fernandes MR, Barreto WDRJ. Association between physical activity and vitamin D: A narrative literature review. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2017;63(6):550–556.
154. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:177-189.
155. Ding C, Wilding JP, Bing C. 1,25-dihydroxy vitamin D3 protects against macrophage-induced activation of NFκB and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes. *PLoS One.* 2013;8(4):e61707.
156. Migliaccio S, DiNisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):20-31.
157. Carrelli A, BucovskyA, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M, et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(2): 237–242.
158. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutrition Diabetes.* 2017, 7(3): e248.
159. Van De Maele K, De Schepper J, Vanbesien J, Van Helvoirt M, De Guchteneere A, Gies I. Is vitamin D deficiency in obese youth a risk factor for less weight loss during a weight loss program? *Endocr Connect.* 2019; 8(11): 1468–1473.

160. Irina Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 103.
161. Dhaliwal R, Mikhail M, Feuerman M, Aloia JF. The vitamin D dose response in obesity. *Endocr Pract*. 2014 Dec;20(12):1258-64.
162. Vanderwall C, Clark RR, Eickhoff J, Carrel LR. BMI is a poor predictor of adiposity in young overweight and obese children. *BMC Pediatr*. 2017; 17: 135.
163. Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr*. 2005;146:482–488.
164. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, Berenson GS. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr*. 2010;10:73.
165. Yoo EG. Waist-to-height ratio as a screening tool for obesity and cardiometabolic risk. *Korean J Pediatr*. 2016; 59(11): 425–431.
166. Al-Daghri NM, Sabico S, Al-Saleh Y, Al-Attas O, Alnaami AM, Al-Rehaili MM, et al. Calculated adiposity and lipid indices in healthy Arab children as influenced by vitamin D status. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4): 775–781.
167. Sokolovic, S, Alimanovic-Alagic R, Džananovic L, Cavaljuga S, Beslic N, Ferhatbegovic-Opankovic E. Vitamin D status in Bosnia and Herzegovina: The cross-sectional epidemiological analysis. *Osteoporos. Int*. 2017; 28: 1021–1025.
168. Dwyer GM, Hardy LL, Peat JK, Baur LA. The validity and reliability of a home environment preschool-age physical activity questionnaire (Pre-PAQ). *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:86.

169. Stefan L, Prosoli R, Juranko D, Čule M, Milinović N, Novak D, et al. The Reliability of the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) Questionnaire. *Nutrients* 2017; 9(4):419.
170. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, Garcia A, Perez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Indeks in children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004;7:931-5.
171. Jureša V, Musil V, Kujundžić-Tiljak M. Croatian reference values for weight, height, body mass index for boys and girls 6.5 to 18.5 years of age. Dostupno na adresi:<http://www.mef.hr/druga.php?grupa=020332050100>. Datum pristupa: 25. 2. 2016.
172. Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:41-9.
173. Isa HMA, Almaliki MS, Alsabea ASS, Mohamed AMAA. Vitamin D deficiency in healthy children in Bahrain: do gender and age matter? *East Mediterr Health J.* 2019;25. <https://doi.org/10.26719/emhj.19.084>.
174. Nikooyeh B, Abdollahi Z, Hajifaraji M, Alavi-Majd H, Salehi F, Yarpardar AH, Neyestani TR. Vitamin D Status, Latitude and their Associations with Some Health Parameters in Children: National Food and Nutrition Surveillance. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2017;63(1):57-64.
175. Omrani GR, Bakhshayeshkaram M. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in children and adolescents in southern Iran. *Public Health Nutr.* 2017;20:1851–1856.
176. Fernández Bustillo JM, Fernández Pombo A, Gómez Bahamonde R, Sanmartín López E, Gualillo O. Vitamin D levels in a pediatric population of a primary care centre: a public health problem? *BMC Res Notes.* 2018; 8:11(1):801.
177. Sahin ON, Serdar M, Serteser M, Unsal I, Ozpinar A. Vitamin D levels and parathyroid hormone variations of children living in a subtropical climate: a data mining study. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):40.

178. Herrick KA, Storandt RJ, Afful J, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Gahche JJ, et al. Vitamin D status in the United States, 2011–2014. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;110(1):150-157.
179. Mortensen C, Molgaard C, Hauger H, Kristensen M, Damsgaard CT. Sun behaviour and physical activity associated with autumn vitamin D status in 4–8-year-old Danish children. *Public Health Nutr*. 2018; 21(17):3158-3167.
180. Culic S, Markic J, Petrovic D, Konjevoda P, Pavelic J. Serum vitamin D levels in children with newly diagnosed and chronic immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2016;53(11):67–9.
181. Boraska V, Skrabic V, Zeggini E, Groves CJ, Buljubasic M, Peruzovic M, et al. Family-based analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes in the population of South Croatia. *J Hum Genet*. 2008;53:210-4.
182. Zemunik T, Skrabic V, Boraska V, Diklic D, Terzic IM, Capkun V, et al. FokI polymorphism, vitamin D receptor, and interleukin-1 receptor haplotypes are associated with type 1 diabetes in the Dalmatian population. *J Mol Diagn*. 2005;7:600-4.
183. Millen AE, Wactawski-Wende J, Pettinger M, Melamed ML, Tylavsky FA, Liu S, et al. Predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among postmenopausal women: The Women’s Health Initiative Calcium plus Vitamin D clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr*. 2010;91: 1324–1335.
184. Tseng M, Giri V, Bruner DW, Giovannucci E. Prevalence and correlates of vitamin D status in African American men. *BMC Public Health* 2009; 9:191.
185. Zhao X, Xiao J, Liao X, Cai L, Xu F, Chen D, et al. Vitamin D Status among Young Children Aged 1–3 Years: A Cross-Sectional Study in Wuxi, China. *PLoS ONE*. 2015;10(10): e0141595.

186. Thorisdottir B, Gunnarsdottir I, Steingrimsdottir L, Palsson GI, Birgisdottir BE, Thorsdottir I. Vitamin D Intake and Status in 6-Year-Old Icelandic Children Followed up from Infancy. *Nutrients*. 2016; 8(2): 75.
187. Pate RR, Pfeiffer KA, Tros SG, Ziegler P, Dowda M. Physical activity among children attending preschools. *Pediatrics* 2004; 114:1258–1263.
188. Rohan M, Telford RM, Telford RD, Olive LS, Cochrane T, Davey R. Why Are Girls Less Physically Active than Boys? Findings from the LOOK Longitudinal Study. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150041.
189. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, Arsenault JE, Hughes MD, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: A prospective study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92:1446–1451.
190. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*. 2008; 57(2): 183–191.
191. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007; 20: 817–823.
192. Kumar J, Muntner P, Kaskel KJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics* 2009;124:e362–e370.
193. Motlaghzadeh Y, Sayarifard F, Allahverdi B, Rabbani A, Setoodeh A, Sayarifard A, et al. Assessment of Vitamin D Status and Response to Vitamin D3 in Obese and Non-Obese Iranian Children. *J. Trop. Pediatr.* 2016;62:269–275.

194. Rodríguez-Dehli AC, Riaño-Galán IR, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J, et al. Hypovitaminosis D and associated factors in 4-year old children in northern Spain. *Anales de Pediatría* 2017; 86:4:188–196.
195. Da Silva ACM, Cureau FV, de Oliveira CL, Giannini DT, Bloch KV, Kuschnir MCC, et al. Physical activity but not sedentary time is associated with vitamin D status in adolescents: Study of cardiovascular risk in adolescents (ERICA). *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(3):432-440.
196. Klesges LM, Baranowski T, Beech B, Cullen K, Murray DM, Rochon J, Pratt C. Social desirability bias in self-reported dietary, physical activity and weight concerns measures in 8 to 10 year old African-American girls: Results from the Girls Health Enrichment Multisite Studies (GEMS). *Prev. Med.* 2004; 38:S78–S87.
197. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr.* 2014; 40:54.
198. Aguilar-Morales I, Colin-Ramirez E, Rivera-Mancía S, Vallejo M, Vázquez-Antona C. Performance of Waist-To-Height Ratio, Waist Circumference, and Body Mass Index in Discriminating Cardio-Metabolic Risk Factors in a Sample of School-Aged Mexican Children. *Nutrients.* 2018;10(12):1850.
199. Rodríguez-Rodríguez E, Navia-Lombán B, López-Sobaler AM, Ortega RM. Associations between abdominal fat and body mass index on vitamin D status in a group of Spanish school children. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:461–7.
200. Lenders CM, Feldman HA, Von Scheven E, Merewood A, Sweeney C, Wilson DM, et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:459–67.
201. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1431–7.

202. Bralić I, Labura B, Hegeduš-Jungvirth M. Pretilost predškolske djece u Hrvatskoj: rezultati multicentrične studije. *PaediatrCroat.*2010; 54 (2): 52-5.
203. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. godinu, Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
204. Adikaram SGS, Samaranayake DBDL, Atapattu N, Kendaragama KMDLD, Senevirathne JTN, Wickramasinghe VP. Prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic derangements among children with obesity. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1):186.
205. Jari M, Qorbani M, Moafi M, Motlagh ME, Keikha M, Ardalan G, Kelishadi R. Association of 25-hydroxy Vitamin D levels with indexes of general and abdominal obesity in Iranian adolescents: The CASPIAN-III study. *J Res Med Sci.* 2015; 20(2): 122–126.
206. Kelishadi R, Moeini R, Poursafa P, Farajian S, Yousefy H, Okhovat-Souraki AA. Independent association between air pollutants and vitamin D deficiency in young children in Isfahan, Iran. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34:50–5.
207. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4): 1080S–1086S.
208. Mielgo-Ayuso J, Valtueña J, Cuenca-García M, Gottrand F, Breidenassel C, Ferrari M, et al. Regular break fast consumption is associated with higher blood vitamin status in adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutrition.* 2017; 20(8): 1393–1404.
209. Petersen RA, Damsgaard CT, Dalskov SM, Sørensen LB, Hjorth MF, Andersen R, et al. Effects of school meals with weekly fish servings on vitamin D status in Danish children: secondary outcomes from the OPUS (Optimal well-being, development and health for Danish children through a healthy New Nordic Diet) School Meal Study. *Journal of Nutritional Science.* 2015; 4(26): 1 -10.

210. Pekkinen M, Viljakainen H, Saarnio E, Lamberg-Allardt C, Mäkitie O. Vitamin D is a major determinant of bone mineral density at school age. *PLoS One*. 2012;7(7): e40090.
211. Maguire JL, Birken CS, Khovratovich M, Degroot J, Carsley S, Thorpe KE et al. Modifiable determinants of serum 25-hydroxyvitamin D status in early childhood: opportunities for prevention. *JAMA Pediatr*. 2013;167:230–235.
212. Cribb VL, Northstone K, Hopkins D, Emmett PM. Sources of vitamin D and calcium in the diets of preschool children in the UK and the theoretical effect of food fortification. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(6):583-92.
213. Itkonen ST, Erkkola M, Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D Fortification of Fluid Milk Products and Their Contribution to Vitamin D Intake and Vitamin D Status in Observational Studies—A Review. *Nutrients*. 2018;10(8): 1054.
214. Uday S, Kongjonaj A, Tulchinsky T, Hogler W. Variations in infant and childhood Vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. *Endocrine Connect*. 2017;6 (8):667-675.

10 KRATKI ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime: Željka

Prezime: Karin rođ. Bašić

Datum rođenja: 08. listopada 1964.godine

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

OBRAZOVANJE I STRUČNO USAVRŠAVANJE:

Osnovnu i srednju školu završila sam u Splitu. Studij medicine završila sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

2005. godine nakon specijalističkog usavršavanja stekla sam naziv specijaliste školske medicine, te sam završila dvogodišnju edukaciju iz Realitetne psihoterapije.

2012. godine završila sam poslijediplomski specijalistički studij iz Kliničke epidemiologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu i stekla akademski naziv magistra kliničke epidemiologije (univ.mag.med.).

2014. godine - sveučilišni poslijediplomski doktorski studij Klinička medicina utemeljena na dokazima.

POSALO:

Po završetku pripravničkog staža radila sam kao liječnik opće medicine u ordinacijama obiteljske medicine.

Od 1999. neprekidno radim u Službi za školsku i sveučilišnu medicinu pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko dalmatinske županije.

Od 2010. godine - voditeljica sam Službe za školsku i sveučilišnu medicinu u NZJZ SDŽ.

Od 2014. – 2018. godine zamjenica ravnateljice Nastavnog zavoda za javno zdravstvo SDŽ.

Od 2018. godine - na funkciji ravnateljice Nastavnog zavoda za javno zdravstvo SDŽ.

AKTIVNOSTI:

Od 2005. godine aktivno sudjelujem u radu Savjetovališta za djecu s teškoćama u učenju i ponašanju, te Savjetovalištu za reproduktivno zdravlje mladih pri Službi za školsku i sveučilišnu medicinu. Članica sam Povjerenstva za asistente u nastavi za djecu sa teškoćama u razvoju, pri gradu Splitu i SD Županiji.

2007. - 2019. godine u tri mandata predsjednica Podružnice Split Hrvatskog društva za školsku i sveučilišnu medicinu, HLZ-a.

2011. - 2019. godine u dva mandata predsjednica Hrvatskog društva za školsku i sveučilišnu medicinu.

Od 2013. godine - članica sam upravnog odbora European Union for School and University Health Medicine, drugi mandat.

Od 2012. godine izabrana sam u suradničko zvanje naslovnog asistenta za područje biomedicine i zdravstva, polje kliničke medicinske znanosti, grana pedijatrije na Katedri za Pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu gdje sudjelujem u provođenju nastave i vježbi za područje školske medicine.

2017. godine dobitnica sam Povelje Hrvatskog liječničkog zbora za osobit doprinos Zboru, medicinskoj znanosti i zdravstvu u Republici Hrvatskoj.

Od početka rada u Službi za školsku i sveučilišnu medicinu aktivno sudjelujem na brojnim stručnim i znanstvenim skupovima u zemlji i inozemstvu koji se bave problematikom školske djece i mladih. Do sada sam imala veći broj kongresnih priopćenja, objavljenih radova u indeksiranim i drugim časopisima, zbornicima kao i poglavlja u knjigama.

PRIVITCI

PRIVITAK 1

UPITNIK O TJELESNOJ AKTIVNOSTI (Pre-PAQ upitnika za djecu predškolske dobi,
eng. Preschool-age Physical Activity Questionnaire)

Cilj ovog upitnika procjena je tjelesne aktivnosti Vašeg djeteta što je važno u prevencije
bolesti i/ili stanja do kojih dolazi zbog nepravilne prehrane i neaktivnosti.

1. Koliko od sljedećih uređaja imate u vašem domu? Upišite broj komada.

- TV prijemnika
DVD ili video
Elektroskih igara (Play Station, Nintendo, X-Box...)
Kompjuteru (laptop ili stolni)

2. Imate li u vašem domu dolje navedeni priključak?

- Internet DA NE
Maks TV, B net i sl. DA NE

3. Da li u sobi vašeg djeteta postoji TV prijemnik ? DA NE

4. Da li u vašem susjedstvu postoji mjesto ili objekt gdje se vaše dijete može igrati li biti fizički aktivno? (Molim vas OZNAČITE sa X SVE točne odgovore.)

	Da	Ne	Nisam siguran
Otvoren prostor kao plaža, livada, park i sl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Igralište	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bazen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gimnastička dvorana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sportski klubovi gdje se vaše dijete može baviti nogometom, plesom i sl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Koliko je vaše dijete provelo u automobilu, ukupno, prošli tjedan (radnim danom/ subota / nedjelja)?

Tjedno (od ponedjeljka do petka)	<input type="checkbox"/> sati	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minuta
Subota	<input type="checkbox"/> sati	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minuta
Nedjelja	<input type="checkbox"/> sati	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minuta

6. Koliko je često vaše dijete išlo pješke od svoje kuće ili stana (do prijatelja, trgovine, parka itd.) prošli tjedan?

Nikako 1-2 dana 3-4 dana 5-7 dana

7. Koliko često je vaše dijete išlo pješke do svog vrtića, tjedno?

Nikako Svaki dan 1 -2 dana 3-4 dana 5-7 dana

Ako da, koliko je metara prešlo u ovoj aktivnosti?m

8. Ima li vaše dijete fizičku ili zdravstvenu teškoću koja bi utjecala na njegovu/njenu sposobnost bavljenja fizičkom aktivnošću ili igrom?

DA NE

(molim vas navedite stanje)

.....

9. Koliko dobro slijedeće tvrdnje opisuju vaše dijete? Označite sa X.

TVRDNJA	Nikada	Rijetko	Povremeno	Često	Cijelo Vrijeme
Moje dijete je po prirodi vrlo aktivno					
Moje dijete treba motivirati na aktivnost/igru					
Moje dijete treba društvo da bi se igralo/bilo aktivno (roditelje, braću, sestre, prijatelje...)					

10. Koliko vam se aktivno čini vaše dijete u usporedbi s djecom iste dobi?

Puno manje aktivno	Manje aktivno	Isto aktivno	Aktivnije	Puno aktivnije

11. Da li vaše dijete jede svoje obroke ispred televizije?

Nikada ili rijetko	1 obrok dnevno	2 obroka dnevno	3 obroka dnevno

12. Da li vaše dijete pohada nikakvu organiziranu fizičku aktivnost (npr plivanje, gimnastika, ples) tijekom tjedna?

DA NE

Ako da, koliko sati se vaše dijete provodi u tim aktivnostima tijekom tjedna?

Vrsta organizirane aktivnosti	Ukupno provedeno vrijeme na toj aktivnosti svaki tjedan	
Plivanje	<input type="checkbox"/> sati	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minute
Gimnastika	<input type="checkbox"/> sati	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minute
Ples	<input type="checkbox"/> sati	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minute
Nogomet	<input type="checkbox"/> sati	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minute
Sport Vrsta sporta -----	<input type="checkbox"/> sati	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minute
Drugo Vrsta aktivnosti: -----	<input type="checkbox"/> sati	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minute

**13. Koliko često vaše dijete koristiti dolje navedene objekte za igru ili fizičku aktivnosti, u mjesecima kada je vrijeme prikladno?
(Molimo označite s X, SVE ODGOVORE)**

Otvorene prostore (plaža, livada)	Svakodnevno	Više puta tjedno	Jednom tjedno	Više puta mjesečno	Jednom mjesečno	Rijetko
Park						
Javno igralište						
Bazen						

14. Označite kakvo je vrijeme bilo JUČER.

- Lijepo za igru van kuće
- Prevlažno za igru van kuće
- Prevrúće za igru van kuće
- Prehladno za igru van kuće

**15. Koliko je vremena vaše dijete provelo na otvorenom, u aktivnoj igri JUČER?
(Stavite "0" ako vaše dijete ne provodi vrijeme igrajući se vani).**

- sati minuta

**16. Koju je od sljedećih aktivnosti vaše dijete imalo JUČER?
(označite sa "0" za sve aktivnosti koje dijete nije učinilo)**

TVRDNJA	Da li je vasa dijete imalo neku od aktivnosti Da / Ne	Koliko je vremena provelo u toj aktivnosti Sati / minute
Sjedio ili ležao gledajući TV	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minuta
Sjedio ili ležao gledajući DVD ili Video	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minuta
Igrao kompjuterske igrice ili play station	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sat <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minuta
Ljuljao se na ljuljački, dobacivao loptu s mjesta i sl.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minuta
Hodao blagim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> minuta

Hodao brzim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta
Trčao blagim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta
Trčao brzim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta
Skakao, preskakao umjerenim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta
Skakao , preskakao jačim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta
Plesao	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta
Vozio bicikl, role...blagim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta
Vozio bicikl, tricikl, role... bržim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta
Plivao	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta
Ostalo Nevedite.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> sati <input type="checkbox"/> minuta

17. Označite kakvo je vrijeme bilo prošli VIKEND. Subota Nedjelja

Lijepo za igru van kuće	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prevlažno za igru van kuće	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prevrúće za igru van kuće	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prehladno za igru van kuće	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. Koliko je vremena vaše dijete provelo na otvorenom, u aktivnoj igri ovaj VIKEND? (Stavite "0" ako vaše dijete ne provodi vrijeme igrajući se vani)

sati minute

19. Koju je od slijedećih aktivnosti vaše dijete imalo prošli vikend? (Označite sa "0" za sve aktivnosti koje dijete nije učinilo).

	SUBOTA Da li je vase dijete imalo neku od aktivnosti Da / Ne	SUBOTA Koliko je vremena provelo u toj aktivnosti Sati/ minute	NEDJELJA Da li je vase dijete imalo neku od aktivnosti Da / Ne	NEDJELJA Koliko je vremena provelo u toj aktivnosti Sati/ minute
Sjedio ili ležao gledajući TV	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Sjedio ili ležao gledajući DVD ili Video	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Igrao kompjuterske igrice ili na play station	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Ljuljao se na ljuljački, dobacivao loptu s mjesta i sl.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hodao blagim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hodao brzim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Trčao laganim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Trčao brzim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Skakao , preskakao umjerenim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Skakao , preskakao jačim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Plesao	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vozio bicikl, tricikl role....umjerenim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vozio bicikl, tricikl, role... bržim tempom	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Plivao	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Ostalo. Navedite.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Upitnici vezani za prehrambene navike i tjelesnu aktivnost Vašeg djeteta strogo su povjerljivi, a identitet zaštićen temeljem Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 150/08) i Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04 i NN 37/04), te će se čuvati u medicinskoj dokumentaciji Vašeg djeteta u nadležnoj ambulanti školske medicine. Nadležni školski liječnik obavezan je odgovoriti na sva Vaša pitanja koja su povezana sa samim ispitivanjem.

Ako imate dodatnih pitanja koja se tiču Vašeg sudjelovanja i sudjelovanja Vašeg djeteta u ovom ispitivanju slobodno kontaktirajte nadležnu školsku liječnicu ili

Željku Karin dr.med. univ.mag.med., na e-mail: karinzeljka@gmail.com ili telefon 315- 958.

PRIVITAK 2

KIDMED upitnik za procjenu mediteranskog tipa prehrane (*eng. KIDMED questionnaire*)

KIDMED upitnik je stvoren za procjenu pridržavanja mediteranske prehrane kod djece i mladih, a temelji se na načelima koji održavaju mediteranske prehrambene navike i onima koji ih potkopavaju.

Molim Vas zaokružite točan odgovor.

1. Da li Vaše dijete svaki dan konzumira voće ili voćni sok? **DA NE**
2. Da li Vaše dijete svaki dan ima i drugi (ili nekoliko) voćnih obroka? **DA NE**
3. Da li Vaše dijete obično konzumira povrće (kuhano ili sirovo) jednom dnevno? **DA NE**
4. Da li Vaše dijete konzumira povrće (kuhano ili sirovo) više puta na dan? **DA NE**
5. Da li Vaše dijete obično konzumira ribu (najmanje 2-3 puta tjedno)? **DA NE**
6. Da li Vaše dijete više od jednom tjedno konzumira hranu iz lanaca brze prehrane (npr. hamburgere i sl.)? **DA NE**
7. Da li Vaše dijete voli mahunarke i jede ih češće od jednom tjedno? **DA NE**
8. Da li Vaše dijete gotovo svakodnevno konzumira rižu ili tjesteninu? **DA NE**
9. Da li Vaše dijete konzumira žitarice i proizvode od žitarica (kruh i sl.) za zajutak? **DA NE**
10. Da li Vaše dijete obično konzumira orašaste plodove (najmanje 2-3 puta tjedno)? **DA NE**
11. Da li u Vašem domaćinstvu prilikom pripreme obroka za Vaše dijete koristite maslinovo ulje? **DA NE**
12. Da li Vaše dijete preskače zajutak (prvi obrok u danu)? **DA NE**
13. Da li Vaše dijete konzumira mliječne proizvode za zajutak (jogurt, mlijeko i sl.)? **DA NE**
14. Da li Vaše dijete konzumira peciva i druge pekarske proizvode za zajutak? **DA NE**

15. Da li Vaše dijete svakodnevno konzumira barem dva jogurta i/ili sir (40g)? DA NE

16. Da li Vaše dijete konzumira slatkiše i bombone nekoliko puta dnevno? DA NE

PRIVITAK 3

SUGLASNOST ZA SUDJELOVANJE

1. Potvrđujem da sam (datum....., mjesto.....) pročitao/pročitala ovu obavijest za gore navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/imala priliku postavljati pitanja.
2. Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno te se mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica po zdravstvenom ili pravnom pitanju.
3. Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji imaju pristup odgovorni pojedinci, tj. glavni istraživač i njegovi suradnici, članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja te članovi Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Dajem dozvolu tim pojedincima za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.
4. Pristajem da moj nadležni liječnik školske medicine bude upoznat s mojim sudjelovanjem u navedenom znanstvenom istraživanju.
5. Želim sudjelovati u navedenom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika/staratelja:

Potpis: _____

Ime i prezime (tiskanim slovima): _____

Datum: _____

Osoba koja je vodila postupak obavijesti za ispitanika i suglasnost za sudjelovanje:

Glavni istraživač na projektu:

Potpis:

Ime i prezime (tiskanim slovima) : KARIN ŽELJKA

Datum:.....

SUGLASNOST ZA SUDJELOVANJE MALOLJETNE OSOBE

U slučaju da se radi o maloljetnoj osobi (dobi <18 godina), pristanak treba dati roditelj/zakonski zastupnik/skrbnik.

Važna napomena: s djecom dobi ≥ 8 godina do 18 godina potrebno je razgovarati o predloženom znanstvenom istraživanju i uzeti u obzir njihovu želju i odluku o sudjelovanju u istraživanju.

Potpis roditelja/zakonskog zastupnika

Ime i prezime (tiskanim slovima): _____

Datum: _____

Osoba koja je vodila postupak obavijesti za maloljetnu osobu i suglasnost za sudjelovanje:

Glavni istraživač na projektu:

Potpis: _____

Ime i prezime (tiskanim slovima): KARIN ŽELJKA

Datum:.....

