

# SEZONSKE PROMJENE KONCENTRACIJE VITAMINA D U ZDRAVOJ POPULACIJI

---

**Budimir, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**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:171:771382>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-07-01**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET SPLIT**  
**I**  
**KEMIJSKO - TEHNOLOŠKI FAKULTET SPLIT**

**Marija Budimir**

**SEZONSKE PROMJENE KONCENTRACIJE VITAMINA D**  
**U ZDRAVOJ POPULACIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**  
**2019./2020.**

**Mentor: Doc. dr. sc. Leida Tandara, spec. med. biokem.**

**Split, listopad 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET SPLIT**  
**I**  
**KEMIJSKO - TEHNOLOŠKI FAKULTET SPLIT**

**Marija Budimir**

**SEZONSKE PROMJENE KONCENTRACIJE VITAMINA D**  
**U ZDRAVOJ POPULACIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**  
**2019./2020.**

**Mentor: Doc. dr. sc. Leida Tandara, spec. med. biokem.**

**Split, listopad 2020.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

**Znanstveno područje:** Biomedicinska znanost  
**Znanstveno polje:** Farmacija  
**Nastavni predmet:** Medicinska laboratorijska dijagnostika  
**Tema rada:** je prihvaćena na 60. sjednici vijeća studija Farmacija te potvrđena na 19. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i 14. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta  
**Mentor:** doc. dr. sc. Leida Tandara  
**Pomoć pri izradi:** doc. dr. sc. Leida Tandara

### SEZONSKE PROMJENE KONCENTRACIJE VITAMINA D U ZDRAVOJ POPULACIJI

Marija Budimir, broj indeksa 100

**Sažetak:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoje li sezonske promjene koncentracije vitamina D u populaciji pacijenata Splitsko-dalmatinske županije na temelju podataka iz KBC-a Split. Ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti kojima je određena koncentracija vitamina D u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2018. godine. Kriteriji isključenja su: djeca mlađa od 18 godina, hospitalizirani bolesnici te onkološki bolesnici. Koncentracija vitamina D određena je kompetitivnim imunokemijskim testom (Elecsys® Vitamin D total test). Test kvantitativno određuje ukupnu koncentraciju 25(OH) vitamina D u ljudskom serumu i plazmi. Podaci su analizirani pomoću računalnog programa MedCalc. Iz rezultata je vidljiv sličan trend promjene koncentracije vitamina D po kvartalima u obje promatrane godine. Tijekom 2017. godine vidljiv je blagi pad vrijednosti medijana u 2. kvartalu, dok je u 2018. godini kontinuiran porast do zadnjeg kvartala. Najveće vrijednosti medijana zabilježene su u razdoblju od 7. do 9. mjeseca, odnosno u ljetnom periodu. U jesenskom periodu opadaju vrijednosti medijana koncentracije vitamina D. Na temelju rezultata utvrdili smo da postoji sezonska promjena koncentracije vitamina D u ispitivanoj populaciji. Najveća koncentracija je u ljetnim mjesecima zbog veće izloženosti suncu i jačeg UV zračenja, a u jesenskim mjesecima koncentracija postepeno opada. U zimskom razdoblju od 1. do 3. mjeseca najmanja je koncentracija vitamina D. Dolaskom proljeća i toplijeg vremena, ljudi sve više vremena provode na otvorenom te sukladno tome raste i koncentracija vitamina D. Istraživanje je pokazalo da, bez obzira na velik broj sunčanih sati u Dalmaciji, postoje značajne sezonske promjene koncentracije vitamina D. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem u skladu su s većinom istraživanja u kojima se analizira sezonska promjena koncentracije vitamina D.

**Ključne riječi:** vitamin D, 25-hidroksivitamin D, deficit, sezonske promjene

**Rad sadrži:** 44 stranice, 6 slika, 6 tablica, 74 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav povjerenstva za obranu:**

1. izv. prof. dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić, predsjednik
2. doc. dr. sc. Daniela Šupe – Domić, član
3. doc. dr. sc. Leida Tandara, član - mentor

**Datum obrane:** 29.10.2020.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

### GRADUATE THESIS

School of Medicine and Faculty of Chemistry and Technology  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia

**Scientific area:** Biomedical Sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Course title:** Medical laboratory diagnostics  
**Thesis subject** was approved by the Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no.60 as well as the Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no.19 and Faculty Council of School of Medicine, session no.14  
**Mentor:** assis. prof. Leida Tandara, PhD  
**Technical assistance:** assis. prof. Leida Tandara, PhD

### SEASONAL VARIATIONS OF THE CONCENTRATION OF VITAMIN D AMONG HEALTHY POPULATION

Marija Budimir, index number 100

**Summary:** The aim of this research was to determine the presence of seasonal variations of the concentration of vitamin D in the population of patients in Split – Dalmatia County based on the data from Clinical Hospital Centre Split. The research included patients whose concentration of vitamin D was determined in the period from January 1st 2017 to December 31st 2018. Patients were excluded from this research based on these criteria: children under the age of 18, hospitalized patients and patients from the oncology ward. The concentration of vitamin D was determined by competitive immunoassay (Elecsys® Vitamin D total test). This test quantitatively determines the total concentration 25(OH) of vitamin D in the human serum and plasma. The data was analysed by MedCalc Software. The results show similar trend in the variation of the concentration of vitamin D across quarters in both years included in the research. A slight drop in values of median in the second quarter could be seen during 2017, while in 2018 there was a continuous rise until the last quarter. The highest values of the median were recorded in the period from July to September, in the summer period. In the autumn, the median values of vitamin D concentration decrease. By observing the results, we have determined that there is a seasonal variation of the concentration of vitamin D in the study population. The highest concentration of vitamin D is present in the summer months because of the abundant exposure to the sunlight and stronger UV radiation, while during the autumn the concentration gradually decreases. During the winter period, from January to March, the concentration of vitamin D is the lowest. In the spring time, when it is warmer, people spend more time outside and according to that, the concentration of vitamin D elevates. Research has shown that, despite the great number of sunshine hours in Dalmatia, there are significant seasonal variations in concentration of vitamin D. The results obtained by this research are consistent with the most studies that analyze the seasonal change in the concentration of vitamin D.

**Keywords:** vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, deficiency, seasonal variations

**Thesis contains:** 44 pages, 6 figures, 6 tables, 74 references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

1. assoc. prof. Vedrana Čikeš Čulić, PhD, chairperson
2. assis. prof. Daniela Šupe – Domić, PhD, member
3. assis. prof. Leida Tandara, PhD, member - supervisor

**Defence date:** October 29<sup>th</sup>, 2020.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of School of Medicine, Šoltanska 2.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Vitamini.....	2
1.2. Vitamin D .....	2
1.2.1. Metabolizam vitamina D .....	3
1.2.2. Uloga vitamina D i mehanizam djelovanja .....	5
1.2.3. Preporučene koncentracije vitamina D i posljedice deficita .....	6
1.2.4. Povezanost vitamina D s različitim bolestima .....	9
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	11
2.1. Glavni cilj istraživanja .....	12
2.2. Hipoteza .....	13
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	14
3.1. Ispitanici .....	15
3.2. Metode prikupljanja podataka .....	15
3.3. Statistička obrada podataka .....	15
3.4. Etička načela .....	16
<b>4. REZULTATI</b> .....	17
<b>5. RASPRAVA</b> .....	25
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	30
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	32
<b>8. SAŽETAK</b> .....	38
<b>9. SUMMARY</b> .....	40
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	43

## **Zahvala**

Od srca se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Leidi Tandari na strpljenju, pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Najviše hvala mojim roditeljima, sestri, bratu i dečku na beskrajnoj ljubavi, razumijevanju i potpori tijekom studiranja.

Također se želim zahvaliti i dragim prijateljima i rodbini na koje sam uvijek mogla računati.

## **POPIS KRATICA**

CYP – citokrom P450 enzimi

DBP – protein koji veže vitamin D (*eng. vitamin D-binding protein*)

DHC – dehidrokolesterol (*eng. dehydrocholesterol*)

FGF23 – fibroblastni čimbenik rasta 23 (*eng. fibroblast growth factor 23*)

IQR – interkvartilni raspon (*eng. interquartile range*)

IU – internacionalne jedinice (*eng. international units*)

KBC – Klinički bolnički centar

PTH – paratiroidni hormon

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

SLE – sistemski eritemski lupus (*eng. systemic lupus erythematosus*)

TF – transkripcijski faktor

UVB – ultraljubičasto B zračenje

VDR – receptor za vitamin D

VDRE – elementi odgovora vitamina D (*eng. vitamin D response element*)



## **1. UVOD**

## 1.1. Vitamini

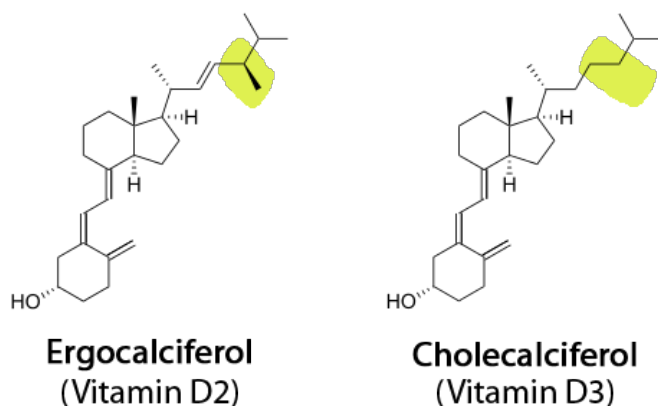
Vitamini su organski spojevi različite kemijske strukture koji su u organizmu potrebni u malim količinama za održavanje zdravlja, rasta i reprodukcije (1). Naziv „vitamin“ uveo je poljski biokemičar Casimir Funk 1912. godine. On je u ljusci riže otkrio organski spoj bogat dušikom kojim se uspješno liječila bolest beri-beri u ljudi, stoga je smatrao da se radi o aminu prijeko potrebnom za život (lat. riječ *vita*) - amin vitae (2).

Uloga vitamina u metabolizmu je održavanje aktivnosti enzima jer su mnogi od njih koenzimi ili prostetičke skupine. U reakcijama u kojima su koenzimi, vitamini služe kao primatelji ili davatelji skupina, elektrona ili iona, te se troše ili mijenjaju stoga je organizmu potrebna stalna opskrba vitaminima. Ljudski organizam ne može sam sintetizirati vitamine te ih zbog toga moramo unositi prehranom. Manjak vitamina nazivamo hipovitaminozom, a višak hipervitaminozom. Hipovitaminoza uzrokuje karakteristične promjene u organizmu, dok je hipervitaminoza rijetka i u većini slučajeva nije uzrokovana prehranom. Potpuni nedostatak vitamina naziva se avitaminoza (1).

Vitamine se prema topljivosti dijeli na vitamine topljive u vodi i na one topljive u mastima. Vitamini topljivi u vodi su: tiamin, riboflavin, niacin, pantotenska kiselina, piridoksin, folna kiselina, cijanokobalamin i askorbinska kiselina. Izlučuju se u mokraći i njihova koncentracija u tijelu je niska (3). Nedostatak tih vitamina može uzrokovati različite kliničke abnormalnosti, od anemija do zaostatka u razvoju i neuroloških poremećaja (4). Vitamini topljivi u mastima su: vitamin A, vitamin D, vitamin E i vitamin K, zajedno s lipidima apsorbiraju se iz hrane i ne izlučuju se putem mokraće (3). Neophodni su za zgrušavanje krvi, održavanje normalne funkcije vida i regulaciju koncentracije kalcija i fosfora u plazmi (5).

## 1.2. Vitamin D

Vitamin D spada u vitamine topljive u mastima, iako je specifičnim obilježjima i steroidnom strukturom sličniji hormonu. Prisutna su dva oblika vitamina D, vitamin D<sub>3</sub> ili kolekalciferol i vitamin D<sub>2</sub> ili ergokalciferol. Razlika između kolekalciferola i ergokalciferola je u tome što ergokalciferol ima dvostruku vezu između C<sub>22</sub> i C<sub>23</sub> i dodatnu metilnu skupinu na C<sub>24</sub> postraničnom lancu (Slika 1) (6).



**Slika 1.** Prikaz strukture ergolaciferola i kolekalciferola

Preuzeto s:

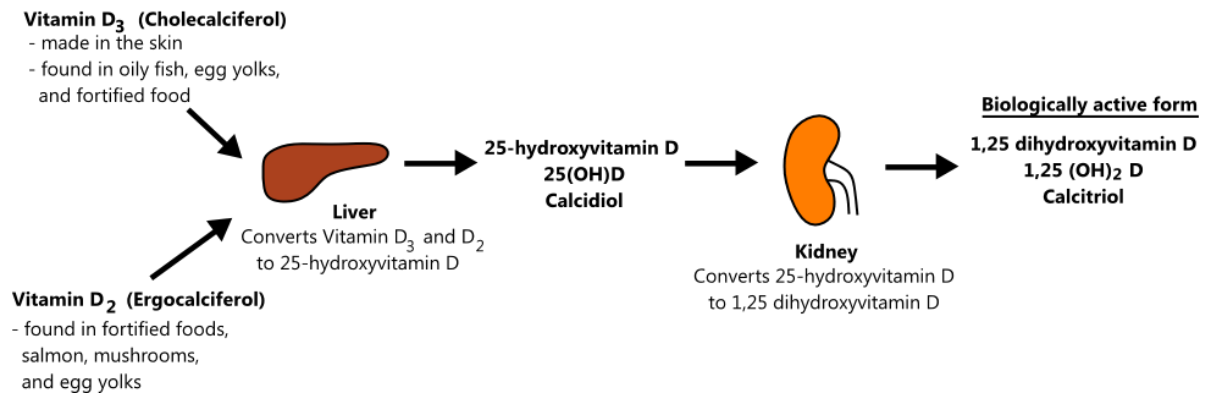
<https://clinicalcalc.com/blog/2015/07/vitamin-d2-ergocalciferol-vs-d3-cholecalciferol/>  
 [pristupljeno 20.04.2020.]

Glavni izvor vitamina D proizlazi iz direktne sinteze vitamina D<sub>3</sub> u našoj koži (>90%), od 7–dehidrokolesterola (7-DHC) pod djelovanjem UVB zračenja dok preostali dio dobivamo iz hrane u obliku vitamina D<sub>2</sub> ili D<sub>3</sub> (7). Gljive, mlijeko i maslac su glavni izvori vitamina D<sub>2</sub>, a D<sub>3</sub> se uglavnom dobiva iz masne ribe (losos, skuša, haringa) te u manjim količinama iz mesa i žumanjka jaja (8).

### 1.2.1. Metabolizam vitamina D

Sinteza vitamina D započinje s oksidacijom kolesterola do 7-DHC-a koji se transportira i pohranjuje u staničnim membranama keratinocita i fibroblasta u epidermi kože. Djelovanjem UVB zraka 7-DHC se fotolizira u previtamin D koji izomerizira u vitamin D<sub>3</sub> (9). Vitamin D<sub>3</sub> i D<sub>2</sub> su biološki neaktivni te im je potrebna daljnja enzimska konverzija u aktivne oblike. Prvo se u jetri vitamin D<sub>3</sub> pomoću enzima CYP27A1 i CYP2R1 hidroksilira u 25-hidroksikolekalciferol – kalcidiol koji je glavni cirkulirajući oblik vitamina D<sub>3</sub> s poluvremenom života od 2 do 3 tjedna. Zatim se kalcidiol transportira u bubrege, gdje se posredstvom enzima CYP27B1 hidroksilira u biološki aktivni oblik 1,25-dihidroksikolekalciferol (kalcitriol) (10). Metabolizam je prikazan na Slici 2.

## Vitamin D metabolism



**Slika 2.** Prikaz metabolizma vitamina D

Preuzeto s:

<https://www.straighthealthcare.com/vitamin-d-metabolism-illustration.html>

[pristupljeno 22.04.2020.]

1- $\alpha$ -hidroksilaza u bubregu se regulira pomoću paratiroidnog hormona (PTH), fibroblastnog čimbenika rasta 23 (FGF23) i kalcitriola (11). PTH je ključni regulator homeostaze kalcija i fosfata u serumu. On povećava razinu serumskog kalcija vezanjem i aktiviranjem PTH1 receptora (PTH1R) u kostima i bubrezima, a smanjuje razinu serumskih fosfata. Glavni regulator sekrecije PTH je kalcij, povećanjem razine serumskog kalcija dolazi i do povećanja razine staničnog kalcija, a inhibira se sekrecija PTH. FGF23 je jednonačani protein koji je građen od 251 aminokiseline. Njegova uloga je inhibicija stvaranja 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i reapsorpcija fosfata u bubregu (6,12,13). PTH stimulira CYP27B1, dok ga FGF23 i 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibiraju (14). Eliminacija 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i 25(OH)D<sub>3</sub> se odvija pomoću CYP24A1 koji ih hidroksilira na položaju C<sub>24</sub>, a kao produkti nastaju 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>. Njihovom daljnjom razgradnjom nastaje konačni produkt kalcitronska kiselina koja se izlučuje putem mokraće (15,16).

Vitamin D i njegovi metaboliti cirkuliraju u plazmi vezani za protein koji veže vitamin D (DBP) i albumin. Većina cirkulirajućeg 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i 25(OH)D<sub>3</sub> vezana je za DBP, dok je 10-15% vezano za albumin. DBP je jednonačani serumski glikoprotein koji se primarno proizvodi u jetri. DBP ima tri glavne uloge: zaštititi vitamin D od biodegradacije, ograničiti vezivanje na ciljna tkiva i reapsorbirati vitamin D u bubrezima. DBP se u kompleksu s 25(OH)D<sub>3</sub> filtrira u glomerulu nefrona, zatim se reapsorbira u bubrežnim tubulima. Osim

toga, DBP ima ulogu i u transportu masnih kiselina, aktivaciji makrofaga i kemotaksiji neutrofila (17).

### **1.2.2. Uloga vitamina D i mehanizam djelovanja**

Glavna uloga vitamina D je regulacija homeostaze kalcija u sprezi s PTH-om i održavanje zdravlja kostiju (18). Procijenjeno je da vitamin D regulira ekspresiju više od 1000 gena u ljudskom organizmu, što čini 5% ukupnog genoma koji kodira proteine (19). Djeluje putem interakcije s receptorima za vitamin D (VDR) (20).

Vitamin D ostvaruje učinak genomskim i negenomskim mehanizmom. Genomsko djelovanje je posredovano transkripcijom VDR-a unutar stanične jezgre, a negenomsko djelovanje se događa kada VDR inducira brzu signalizaciju na staničnoj membrani i/ili citoplazmi (21).

Genomski učinak započinje vezivanjem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  s VDR-om, zatim slijedi naknadna interakcija VDR-a s drugim faktorima transkripcije. Ovaj genomski put vodi do promjena u transkripciji gena. Vezivanjem vitamina D i VDR-a dolazi do stvaranja homodimera VDR/VDR ili heterodimera VDR/RXR (retinoični X-receptor). Taj kompleks se zatim veže za TFIIB, koji se veže na promotorsku regiju ciljnih gena VDRE (vitamin D response element) i dovodi do transkripcijske supresije ili aktivacije gena koje regulira vitamin D (22).

Do negenomskog učinka dolazi vezanjem vitamina D za membranski VDR, a zatim slijedi kaskada događaja koja rezultira intracelularnim formiranjem sekundarnog glasnika ili fosforilacijom intracelularnih proteina, što zatim uzrokuje aktivaciju staničnih proteina te modulira aktivnost stanice (23).

VDR pripada super-obitelji nuklearnih receptora, njegov gen je lociran na 12. kromosomu. Osim uloge u metabolizmu vitamina D i kalcija, VDR ima ulogu medijatora upale (20,24).

### 1.2.3. Preporučene koncentracije vitamina D i posljedice deficita

Koncentracija 25(OH)D je pokazatelj statusa vitamina D u organizmu. Njegov poluživot u krvotoku iznosi 3 tjedna i ima 1000 puta veću koncentraciju od 1,25(OH)<sub>2</sub>D (25). Iako preporučene koncentracije nisu usuglašene, smatra se da su poželjne koncentracije od 75 do 150 nmol/L. Koncentracije niže od 50 nmol/L su nedostatne za normalan razvoj koštanog i mišićnog sustava.

**Tablica 1.** Preporučene koncentracije 25(OH)D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti vitamina D (26)

Koncentracija 25(OH)D (nmol/L)*	Koncentracija 25(OH)D (ng/mL)	Tumačenje
< 30	<10	Teški deficit vitamina D
<50	<20	Nedostatak (deficit) vitamina D
<75	<30	Manjak (insuficijencija) vitamina D
≥ 75	≥ 30	Aдекватna razina vitamina D
100-125	40-50	Potencijalno povoljni učinci kod malignih bolesti
>250	>100	Suvišak vitamina D**
>375	>150	Intoksikacija**

\*Čimbenik preračunavanja:  $\text{ng/mL} \times 2,495 = \text{nmol/L}$

\*\*Suvišak i intoksikaciju potrebno je pratiti individualno mjerenjem koncentracije kalcija, fosfata, PTH i 25-OH D

Izvor: Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Zagreb: LiječVjesn 2016;138:121–32

Mogući uzroci nedostatka vitamina D su:

- nedovoljan unos vitamina D prehranom
- nedovoljno izlaganje suncu
- smanjena sposobnost apsorpcije vitamina D
- smanjena sposobnost metaboliziranja vitamina D zbog bubrežnih i jetrenih bolesti

Prema preporukama Endokrinološkog društva preporučeni unos je od 400-1000 IU vitamina D dnevno za novorođenčad, za djecu od 1 do 18 godine 600-1000 IU. Za odrasle preporučena vrijednost je od 1500 do 2000 IU dnevno. Pravilnom prehranom i unosom hrane koja je bogata vitaminom D može se zadovoljiti dio dnevnih potreba, Tablica 2 (27).

**Tablica 2.** Izvori vitamina D (28)

Hrana	Sadržaj vitamina D, IU
Kravlje mlijeko	3-40/L
Obogaćeno mlijeko / mliječna formula za dojenčad	400/L
Maslac	35/100g
Margarin	60/žličica
Jogurt	89/100g
Parmežan sir	28/100g
Švicarski sir	44/100g
Atlantska haringa, svježa	1628/100g
Atlantska haringa, ukiseljena	680/100g
Atlantska skuša, svježa	360/100g

Shiitake gljive, svježe	100/100g
Shiitake gljive, osušene	1660/100g
Žumanjak	20-25 po žumanjku
Ulje jetre bakalara	175/g; 1360/žličica

Izvor: Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collet-Solberg PF, Kappy M i sur. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):398-417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.

Osobe koje žive u sjevernim zemljama (iznad 40° geografske širine) i koje dugo rade u zatvorenom prostoru podložne su riziku od nedostatka vitamina D (29). Tamnopute osobe su zbog povećane količine melanina u koži koji smanjuje sposobnost sinteze vitamina D također podložne riziku od nedostatka vitamina D. Pokazalo se da su i starije osobe podložne nedostatku vitamina D zbog nedovoljnog izlaganja suncu i smanjene sposobnosti sinteze vitamina D (30,31).

Budući da se vitamin D pohranjuje u masnom tkivu, pretile osobe imaju manje dostupne količine slobodnog vitamina D (32). Trudnice imaju povećane potrebe za vitaminom D jer on sudjeluje u rastu i razvoju kostiju i zubi.

Nedostatak vitamina D može uzrokovati hipokalcijemiju, hipofosfatemiju, rahitis kod djece i osteomalaciju kod odraslih, te pridonosi riziku od prijeloma (33,34).

Rahitis je bolest kostiju koja je povezana sa smanjenom razinom kalcija i/ili fosfata u serumu. Nastaje zbog poremećaja u mineralizaciji kostiju koje rastu. Najčešće se javlja zbog nedostatka vitamina D koji je glavni čimbenik u održavanju koncentracije kalcija i fosfata u serumu. Kod smanjene koncentracije vitamina D luči se PTH kako bi regulirao koncentraciju kalcija. PTH mobilizira kalcij iz kosti što posljedično dovodi do demineralizacije kostiju, odnosno do oštećenja i omekšavanja kostiju. Simptomi rahitisa su: zaostajanje u rastu, smanjene motorne funkcije, mišićna slabost, deformiteti skeleta - iskrivljene noge, zadebljani zglobovi i gležnjevi (35-37).



Osteomalacija je bolest slična rahitisu, ali javlja se u odrasloj dobi. To je poremećaj kostiju, karakteriziran nedostatnom mineralizacijom temeljne koštane tvari – osteoida (38). Osteomalacija može biti uzrokovana nedostatkom vitamina D, poremećaja metabolizma vitamina D (upotrebom antiepileptika, kronično zatajenje bubrega), hipofosfatemije i lijekovima (aluminij, etindroat, fluorid) (39). U ranoj fazi bolest može biti asimptomatska, no kako bolest napreduje tako se razvijaju simptomi kao što su: bolovi u kostima, slabost mišića, deformacija kostiju. Za osteomalaciju je karakterističan prijelom kostiju zdjelice, proksimalnog dijela tibije i rebara, dok je za osteoporozu karakterističan prijelom kralježaka i vrata bedrene kosti (40).

Osteoporoza je metabolička bolest karakterizirana smanjenjem gustoće i mineralnog sadržaja kosti koji dovode do povećanog rizika od koštanih lomova. Češće zahvaća bijelce, žene i starije osobe (41). Ima nekoliko tipova osteoporoze, ali najčešća je postmenopauzalna. Postmenopauzalna osteoporoza nastaje zbog pada koncentracije estrogena i javlja se 15-20 godina nakon menopauze. Rizikni čimbenici za osteoporozu su: starija dob, ženski spol, upotreba kortikosteroida, pušenje, pretjerano konzumiranje alkohola, rana menopauza (42). U ranoj fazi osteoporoze nema simptoma bolesti, ali kad se gustoća kosti smanji toliko da nastane prijelom kosti javljaju se simptomi kao: bol u kostima, smanjenje tjelesne visine, pognuto držanje (43). U postmenopauzalnoj osteoporozi najčešći su prijelomi u području podlaktice i kralježnice kod mlađih bolesnika, dok je kod starijih češća fraktura kuka (44).

Osim smanjene koncentracije vitamina D u organizmu, moguća je i povišena koncentracija koja je uzrokovana uzimanjem velikih doza suplemenata vitamina D. Do hipervitaminoze ne može doći zbog prevelikog izlaganja suncu ili prehranom (45). Glavni simptomi toksičnosti vitamina D proizlaze iz hiperkalcijemije, a to su: zbunjenost, povraćanje, abdominalna bol, poliurija, polidipsija, dehidracija, apatija (46).

#### **1.2.4. Povezanost vitamina D s različitim bolestima**

Brojna istraživanja pokazala su kako poremećaji vitamina D u organizmu mogu uzrokovati različita oboljenja, ali također mogu utjecati na tijek i ishod nekih bolesti. Neka stanja u kojima je primijećena uloga vitamina D na tijek i ishod bolesti su: hipertenzija i kardiovaskularne bolesti, dijabetes, gastrointestinalne, zloćudne i autoimune bolesti, bolesti štitne žlijezde te multipla skleroza (26).

Istraživanja su pokazala kako nedostatak vitamina D ima utjecaj na povećanu incidenciju dijabetesa tipa 1 i dijabetesa tipa 2, te kako je rizik od dijabetesa tipa 2 bio niži pri višim koncentracijama vitamina D u krvi (47). Vitamin D ima utjecaj na otpuštanje inzulina iz beta-stanica gušterače, a također povećava i osjetljivost na inzulin na način da regulira ekspresiju gena inzulinskog receptora (48).

Vitamin D utječe na regulaciju arterijskog tlaka te renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), a također djeluje direktno na vaskularne stanice (26). Metaanaliza randomiziranih kliničkih studija pokazala je kako se kod osoba koje su uzimale suplemente vitamina D sistolički krvni tlak snizio za 2-6 mmHg, a također je pokazano kako niska razina 25(OH)D povećava incidenciju koronarnih bolesti srca i moždanog udara (49,50).

Chronova bolest, neliječena celijakija, sindrom kratkog crijeva te gastroenterološke bolesti koje zahvaćaju tanko crijevo, hepatobilijarni sustav i gušteraču mogu biti uzrok niske koncentracije vitamina D u krvi zbog smanjene sposobnosti apsorpcije. Nedostatak vitamina D prisutan je u 22-70% bolesnika s Chronovom bolesti te u 45% bolesnika s ulceroznim kolitisom (26). Novija istraživanja pokazuju kako na kliničku aktivnost bolesti i kvalitetu života bolesnika s Chronovom bolesti utječe koncentracija vitamina D u krvi (51). Kronične bolesti jetre također uzrokuju nedostatak vitamina D i to u trećine bolesnika (52).

1,25(OH)<sub>2</sub>D (kalcitriol) ima utjecaj na stanično dijeljenje, ima protuupalne i proapoptotske učinke, a također inhibira proliferaciju vaskularnih i tumorskih stanica (26). Karcinom debelog crijeva jedna je od zloćudnih bolesti na kojoj se pokazalo kako veće koncentracije i povećan unos vitamina D smanjuju njegovu incidenciju. Pokazalo se kako 1,25(OH)<sub>2</sub>D utječe na diferencijaciju i proliferaciju stanica tumora debelog crijeva i to preko receptora VDR (53).

Sistemska eritemski lupus (SLE) autoimuna je bolest kod koje se pokazalo kako nedostatak vitamina D utječe na teži tijek bolesti. Osim na SLE, vitamin D ima utjecaj i na ostale autoimune bolesti kao što su reumatoidni artritis te sistemska skleroza (26).

Posljednjih godina značajno se povećao broj istraživanja koja proučavaju učinak vitamina D na zdravlje. S obzirom na njegovu ulogu kod različitih bolesti, vitamin D ima velik potencijal za daljnja istraživanja (54). Kao posljedica toga broj testiranja značajno se povećava iz godine u godinu.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Glavni cilj istraživanja**

Utvrđiti postoje li sezonske promjene koncentracije vitamina D u populaciji pacijenata u Splitsko-dalmatinskoj županiji na temelju rezultata određivanja koncentracije vitamina D u Zavodu za medicinsku–laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split.

## **2.2. Hipoteza**

Koncentracija vitamina D je veća u ljetnim i jesenskim mjesecima, dok je u zimskim i proljetnim mjesecima koncentracija vitamina D niža.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitivana populacija su pacijenti kojima je određena koncentracija vitamina D u KBC-u Split u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2018. godine.

Kriteriji isključenja su:

- djeca mlađa od 18 godina
- hospitalizirani bolesnici
- onkološki bolesnici

### **3.2. Metode prikupljanja podataka**

Potrebni podaci dobiveni iz baze podataka Zavoda za medicinsku-laboratorijsku dijagnostiku su: dob, spol, datum uzorkovanja, dijagnoza i koncentracija vitamina D. U Zavodu za medicinsku-laboratorijsku dijagnostiku koncentracija vitamina D mjeri se upotrebom Elecsys® Vitamin D testa kojim se određuje ukupna koncentracija 25(OH) vitamina D u serumu ili plazmi metodom elektrokemiluminescencije. Radi se o kompetitivnom imunokemijskom testu. Mjerni raspon metode je od 7,5 do 175 nmol/L (55).

### **3.3. Statistička obrada podataka**

Podaci su analizirani pomoću računalnog programa MedCalc. Izmjereni rezultati s obzirom na veličinu uzorka i normalnost raspodjele prikazani su odgovarajućim mjerama središnjice i rasapa i to medijanom i interkvartilnim rasponom budući da ne slijede normalnu raspodjelu. Normalnost raspodjele ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike u razini vitamina D među kvartalima u svakoj od promatranih godina ispitane su Kruskal-Wallis testom, dok su razlike među kvartalima dvije promatrane godine ispitane Mann-Whitney U testom.

### **3.4. Etička načela**

Ova studija je odobrena od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/19-01/22, Ur.br.: 2181-147-01/06/M.S.-19-2). Plan istraživanja usklađen je s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Uredbom 2016/679 EU o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i slobodnom kretanju takvih podataka, te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.)



## **4. REZULTATI**

Istraživanjem je obuhvaćeno 7809 rezultata određivanja koncentracije vitamina D tijekom 2017. i 2018. godine. Dostupni podaci su zatim podijeljeni kvartalno: 1.-3. mjesec, 4.-6. mjesec, 7.-9. mjesec, 10.-12. mjesec, za svaku godinu zasebno (Tablica 3).

**Tablica 3.** Prikaz broja ispitanika prema vremenskom razdoblju testiranja

<b>Godina / mjeseci</b>	<b>2017.</b>	<b>2018.</b>
<b>1.-3.</b>	799 (22,83%)	1140 (26,46%)
<b>4.-6.</b>	912 (26,06%)	1121 (26,02%)
<b>7.-9.</b>	806 (23,03%)	821 (19,05%)
<b>10.-12.</b>	983 (28,09%)	1227 (28,48)
<b>Ukupno</b>	3500 (100%)	4309 (100%)

Ukupan broj ispitanika u 2017. godini je 3500, od toga najveći broj u razdoblju od 10. do 12. mjeseca (983 ispitanika; 28,09%). To je 1,23 puta više u odnosu na broj ispitanika u razdoblju od 1. do 3. mjeseca koji su u uzorku najmanje zastupljeni.

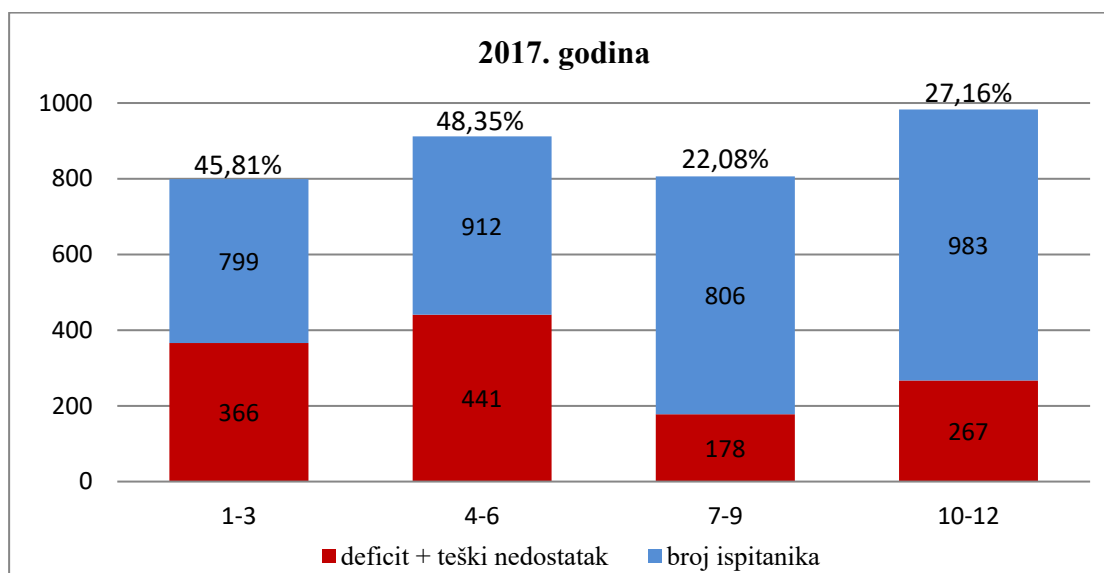
U 2018. godini ukupan broj ispitanika je 4309, od toga je najveći broj u razdoblju od 10. do 12. mjeseca (1227 ispitanika; 28,48%). U odnosu na razdoblje od 7. do 9. mjeseca, u kojem je ispitano najmanje uzoraka, to je 1,49 puta više.

Ispitali smo sezonske varijacije s obzirom na preporučene vrijednosti koncentracije vitamina D (Tablica 4 i 5).

**Tablica 4.** Prikaz statusa vitamina D u odnosu na preporučene vrijednosti za 2017. godinu

	Adekvatan	Manjak (insuficijencija) vitamina D	Nedostatak (deficit) vitamina D	Teški nedostatak vitamina D	Ukupno
<b>2017. godina</b>	1005 (28,71%)	1243 (35,51%)	845 (24,14%)	407 (11,63%)	3500 (100,00%)
<b>1.-3. mjesec</b>	164 (20,53%)	269 (33,67%)	228 (28,54%)	138 (17,27%)	799 (100,00%)
<b>4.-6. mjesec</b>	165 (18,09%)	306 (33,55%)	274 (30,04%)	167 (18,31%)	912 (100,00%)
<b>7.-9. mjesec</b>	346 (42,93%)	282 (34,99%)	138 (17,12%)	40 (4,96%)	806 (100,00%)
<b>10.-12. mjesec</b>	330 (33,57%)	386 (39,27%)	205 (20,85%)	62 (6,31%)	983 (100,00%)

U razdoblju od 1. do 3. mjeseca 3,87 puta je više pacijenata koji imaju koncentraciju vitamina D < 75 nmol/l u odnosu na pacijente koji imaju adekvatnu razinu vitamina D. Dok je u razdoblju od 4. do 6. mjeseca 4,53 puta više pacijenata koji nemaju adekvatne koncentracije vitamina D. Najveći broj ispitanika s adekvatnom koncentracijom vitamina D je u razdoblju od 7. do 9. mjeseca.



**Slika 3.** Prisutnost deficita i teškog nedostatka vitamina D u 2017. godini

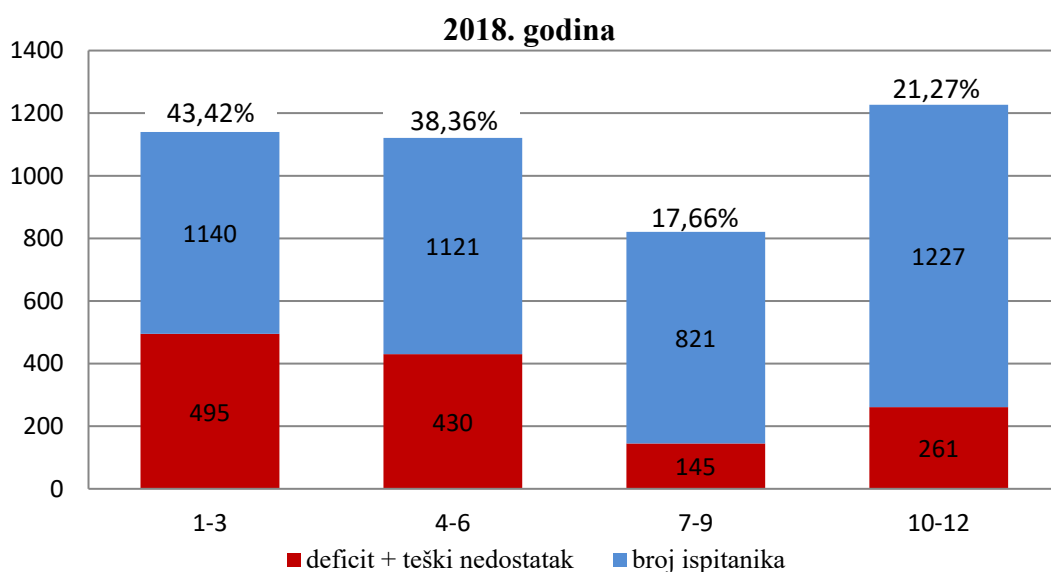
Budući da vrijednosti vitamina D < 50 nmol/L upućuje na nedostatak (deficit), na slikama 3 i 4 prikazan je udio pacijenata s koncentracijom < 50 nmol/L u odnosu na ukupan

broj testiranih pacijenata po kvartalima. Vidljiv je porast broja ispitanika s koncentracijom vitamina D većom od 50 nmol/L u zadnja dva kvartala 2017. godine (Slika 3).

**Tablica 5.** Prikaz statusa vitamina D u odnosu na preporučene vrijednosti za 2018. godinu

	Adekvatan	Manjak (insuficijencija) vitamina D	Nedostatak (deficit) vitamina D	Teški nedostatak vitamina D	Ukupno
<b>2018. godina</b>	1421 (32,98%)	1557 (36,13%)	1004 (23,30%)	327 (7,59%)	4309 (100,00%)
<b>1.-3. mjesec</b>	258 (22,63%)	387 (33,95%)	364 (31,93%)	131 (11,49%)	1140 (100,00%)
<b>4.-6. mjesec</b>	276 (24,62%)	415 (37,02%)	320 (28,55%)	110 (9,81%)	1121 (100,00%)
<b>7.-9. mjesec</b>	361 (43,97%)	315 (38,37%)	115 (14,01%)	30 (3,65%)	821 (100,00%)
<b>10.-12. mjesec</b>	526 (42,87%)	440 (35,86%)	205 (16,71%)	56 (4,56%)	1227 (100,00%)

U razdoblju od 1. do 3. mjeseca 3,42 puta je veći broj pacijenata koji imaju manjak vitamina D u odnosu na one koji imaju adekvatnu razinu. Veći broj pacijenata ima manjak vitamina D, odnosno 3,06 puta je više pacijenata promatranih u razdoblju od 4. do 6. mjeseca koji imaju manjak vitamina D u odnosu na pacijente koji imaju adekvatnu razinu vitamina D. Najveći postotak ispitanika koji imaju adekvatnu razinu vitamina D je u razdoblju od 7. do 9. mjeseca. U zadnjem kvartalu je vidljiv blagi pad broja ispitanika s adekvatnom razinom.



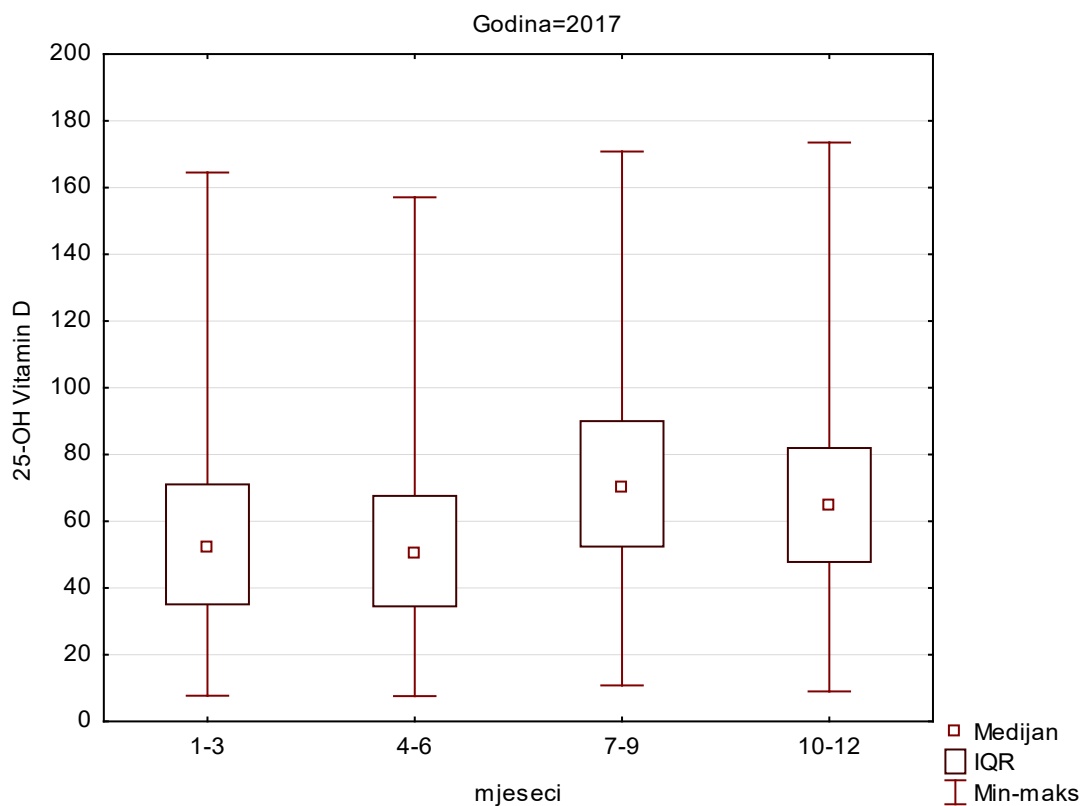
**Slika 4.** Prisutnost deficita i teškog nedostatka vitamina D u 2018. godini

Vidljiv je pad broja pacijenata s koncentracijom vitamina D manjom od 50 nmol/L u razdoblju od 7. do 12. mjeseca 2018. godine (Slika 4).

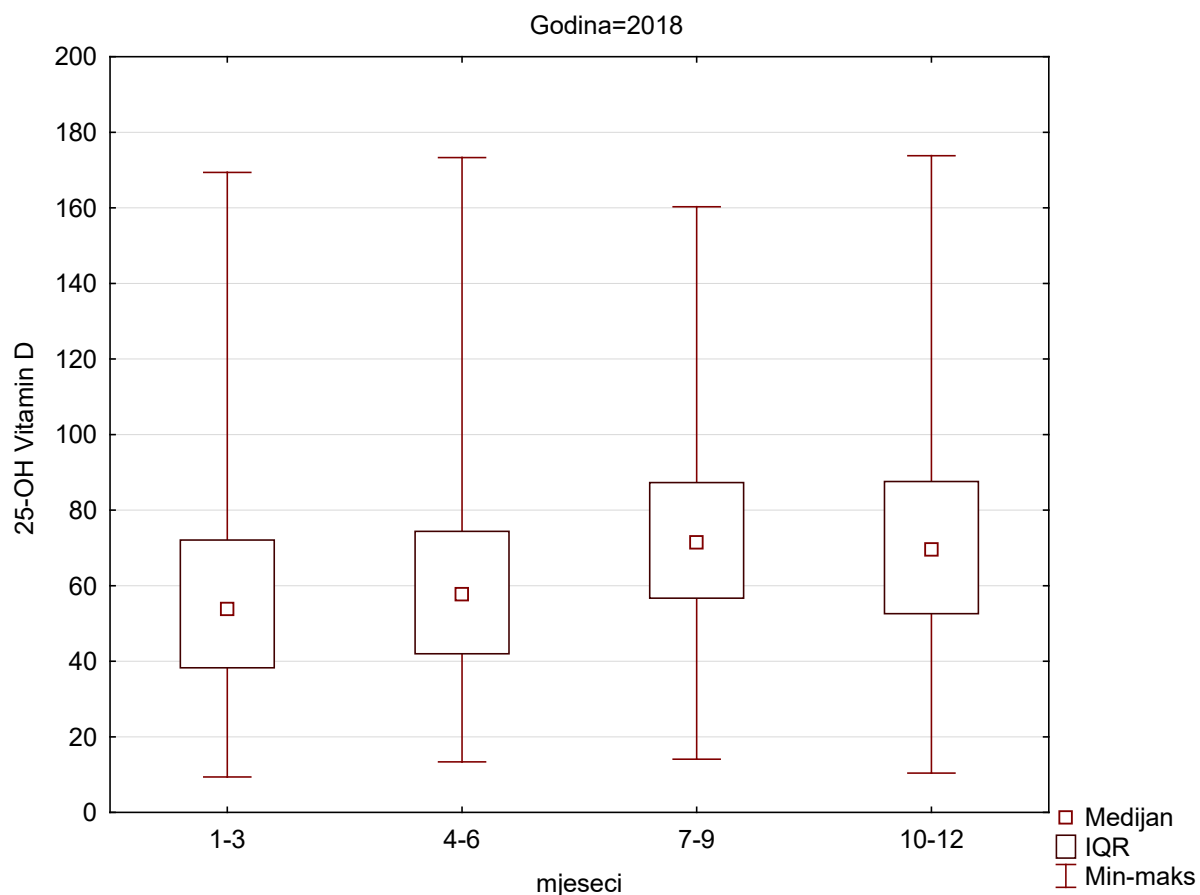
Za svaki kvartal prikazan je medijan koncentracije vitamina D i IQR (Tablica 6).

**Tablica 6.** Prikaz medijana i interkvartilnog raspona (IQR)

	2017. godina	2018. godina
Mjeseci	Medijan (IQR) / nmol/L	Medijan (IQR) / nmol/L
1. – 3. mjesec	52,40 (35,10 – 71,05)	53,80 (38,30 – 72,10)
4. – 6. mjesec	50,20 (34,50 – 67,60)	57,70 (42,00 – 74,40)
7. – 9. mjesec	70,00 (52,40 – 90,00)	71,50 (56,70 – 87,30)
10. – 12. mjesec	64,80 (47,80 – 81,95)	69,60 (52,60 – 87,60)



**Slika 5.** Grafički prikaz medijana i IQR-a za 2017. godinu



**Slika 6.** Grafički prikaz medijana i IQR-a za 2018. godinu

Iz rezultata je vidljiv sličan trend promjene koncentracije vitamina D po kvartalima u obje promatrane godine. Najveće vrijednosti medijana zabilježene su u razdoblju od 7. do 9. mjeseca, odnosno u ljetnom periodu dok u jesenskom periodu vrijednosti opadaju.

	<b>N</b>	<b>Prosjek</b>	<b>Std.Dev.</b>	<b>Medijan</b>	<b>Rx*</b>	<b>IQR</b>
<b>2017. godina</b>						
1.-3. mjesec	799	54,83	25,58	52,40	(7,70-164,50)	(35,10-71,05)
4.-6. mjesec	912	53,04	24,99	50,20	(7,60-157,10)	(34,50-67,60)
7.-9. mjesec	806	72,63	28,41	70,00	(10,80-170,80)	(52,40-90,00)
10.-12. mjesec	983	67,03	27,06	64,80	(9,00-173,50)	(47,80-81,95)
<b>2018. godina</b>						
1.-3. mjesec	1140	57,86	26,51	53,80	(9,40-169,40)	(38,30-72,10)
4.-6. mjesec	1121	59,89	24,89	57,70	(13,40-173,30)	(42,00-74,40)
7.-9. mjesec	821	72,55	25,18	71,50	(14,10-160,30)	(56,70-87,30)
10.-12. mjesec	1227	72,07	28,04	69,60	(10,40-173,80)	(52,60-87,60)

\*Rx – raspon varijacije

Ispitivanjem razlika u vrijednostima vitamina D u 2017. godini utvrđeno je postojanje razlike među promatranim kvartalima ( $H=305,21$ ;  $p<0,001$ ), i to među svim promatranim kvartalima ( $p<0,001$ ) izuzev prvog i drugog kvartala gdje nije utvrđeno postojanje razlika ( $p=0,912$ ). U 2018. godini utvrđena je razlika u vrijednosti vitamina D među svim kvartalima ( $H=310,20$ ;  $p<0,001$ ) izuzev u vrijednostima između prvog i drugog kvartala ( $p=0,083$ ), te trećeg i četvrtog kvartala ( $p=0,888$ ). Uspoređujući vrijednosti među promatranim godinama može se utvrditi da je u prvom kvartalu 2018. godine utvrđena veća vrijednost vitamina D u odnosu na prvi kvartal 2017. godine ( $p=0,040$ ).

Uspoređujući podatke u drugom kvartalu se može utvrditi veća vrijednost vitamina D u 2018. godini u odnosu na 2017. godinu ( $p<0,001$ ).

U trećem kvartalu je u obje promatrane godine najčešće utvrđena adekvatna razina vitamina D, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike u vrijednostima vitamina D u trećem kvartalu 2018. godine u odnosu na treći kvartal 2017. godine ( $p=0,563$ ).

U četvrtom kvartalu 2018. godine u odnosu na četvrti kvartal 2017. godine zabilježene su statistički značajno više vrijednosti vitamina D ( $p < 0,001$ ).



## **5. RASPRAVA**

Posljednjih desetljeća broj istraživanja vezanih uz ulogu vitamina D u različitim bolestima značajno raste. Istraživanja pokazuju da je nedostatak vitamina D povezan s porastom broja infekcija, alergija, šećerne bolesti, autoimunih i zloćudnih bolesti (56).

Primarni izvor vitamina D je izlaganje sunčevom UVB zračenju s valnom duljinom 290-315 nm. Različiti čimbenici pridonose stvaranju vitamina D u koži uključujući sezonu, jačinu UV zraka, dob, mjesto boravka, trajanje izloženosti UV zračenju, unos vitamina D te tjelesnu aktivnost i količinu pigmenta u koži (57). U ovom istraživanju analizirali smo podatke pacijenata iz područja srednjeg i južnog Jadrana za koji je karakteristična mediteranska klima s velikim brojem sunčanih sati (između 2300 i 2700 sunčanih sati godišnje) (58). Prema rezultatima našeg istraživanja u 2017. godini tek je 28,71% pacijenata imalo adekvatnu razinu vitamina D, odnosno koncentraciju iznad 75 nmol/L. Najviše pacijenata je imalo manjak vitamina D (35,51%), dok je u deficitu bilo 24,14% pacijenata. U 2018. godini nešto je veći postotak pacijenata s adekvatnom razinom vitamina D (32,98%), dok je i dalje najveća zastupljenost pacijenata s manjkom vitamina D. U obje promatrane godine najviše pacijenata s adekvatnom razinom vitamina D utvrđeno je tijekom zadnja dva kvartala, dok je u prva dva kvartala zabilježeno najviše pacijenata s deficitom vitamina D.

Iz rezultata je vidljiva sezonska promjena koncentracije vitamina D. Najveća koncentracija (medijan 70 nmol/L za 2017. godinu; 71,5 nmol/L za 2018. godinu) očekivano je u ljetnom periodu, odnosno između srpnja i rujna u obje promatrane godine. U tom periodu je veća izloženost suncu, jače UV zračenje te time i povećana sinteza vitamina D u koži. U jesenskom periodu dolazi do blagog pada koncentracije (medijan 64,8; 69,6 nmol/L) jer se više vremena provodi u zatvorenim prostorima i dolazi do trošenja uskladištenog vitamina D iz masnog tkiva (59). Tijekom zime sunčeva svjetlost ne sadrži dovoljno UVB zračenja da bi naša koža mogla sintetizirati vitamin D (60). Sukladno s tim u našem istraživanju je najmanja koncentracija vitamina D u razdoblju od 1. do 3. mjeseca (medijan 52,4; 53,8 nmol/L). Dolaskom toplijih mjeseci i produljenjem dana sinteza vitamina D se povećava.

Brojne studije ispitivale su razinu vitamina D u različitim godišnjim dobima. Van der Mei i sur. usporedili su podatke muškaraca i žena mlađih od 60 godina koji žive u Australiji i zaključili da je godišnje doba važna odrednica koncentracije vitamina D u serumu. Berry i sur. istraživali su status vitamina D kod odraslih bijelaca u dobi od 20 do 60 godina koji žive u Ujedinjenom Kraljevstvu. Prosječna koncentracija u zimskom periodu bila je 46 nmol/L, dok je u ljetnom bila 71 nmol/L (59).

Uspoređujući rezultate našeg istraživanja s istraživanjima koja su provedena u državama koje imaju sličnu klimu kao i Hrvatska, pokazalo se kako su naši rezultati u skladu s ranijim istraživanjima. Beytler i sur. proučavali su utjecaj klime i godišnjeg doba na razinu vitamina D. Svoje istraživanje proveli su u Cipru na zdravoj dječjoj populaciji (0-18 godina) između veljače 2013. i rujna 2016. godine. Uspoređujući rezultate između godišnjih doba došli su do zaključka da su manjak i nedostatak vitamina D najčešće zastupljeni tijekom zime i proljeća, a najmanje tijekom ljeta (56). Rodríguez-Dehli i sur. također su došli do sličnih rezultata ispitujući koncentraciju vitamina D kod djece u dobi od 4 godine iz sjeverne Španjolske. Uočili su sezonske promjene s najmanjom razinom vitamina D u zimskom periodu (61). González-Molero i sur. proveli su kohortno istraživanje na dvjema skupinama. Jedna skupina bila je s područja sjeverne, a druga s područja južne Španjolske. Pokazalo se kako je u obje skupine udio osoba s razinom  $25(\text{OH})\text{D} > 75 \text{ nmol/L}$  bio veći u ljetnom periodu nego u proljetnom ili zimskom (62). Bonelli i sur. ustanovili su da je koncentracija vitamina D u populaciji talijanskog stanovništva za 35% viša ako se mjeri u ljeto ili na jesen, u odnosu na zimsku sezonu (63). U istraživanju provedenom na postmenopauzalnim ženama s osteoporozom u Grčkoj pokazalo se kako su najmanje vrijednosti vitamina D bile u ožujku (prosječna vrijednost  $33,50 \pm 23,75 \text{ nmol/L}$ ), dok su najveće bile u kolovozu ( $72,75 \pm 40,25 \text{ nmol/L}$ ) (64).

Postoje velike regionalne razlike u razinama vitamina D obzirom na učinak različite geografske širine. Između geografskih širina  $40^\circ$  sjeverno i  $40^\circ$  južno, relativno je visoka i dovoljna količina UVB zračenja da se vitamin D sintetizira u koži tijekom cijele godine. Naprotiv tome, na geografskim širinama izvan ovog raspona fotokonverzija 7-DHC-a u previtamin D ne odvija se tijekom zime i ljudi iz tih mjesta se moraju osloniti na izvore hrane i dodatke kako bi održali koncentraciju vitamina D u serumu na adekvatnoj razini (65).

U nekoliko sjevernih zemalja to je riješeno s fortifikacijom mliječnih proizvoda. Stoga Norveška i Švedska, dvije najsjevernije zemlje u Europi, imaju razine  $25(\text{OH})\text{D}$  jednake ili veće od onih u Španjolskoj i Turskoj, gdje ima puno više sunčanih sati (66). Klingberg i sur. analizirali su sezonske varijacije vitamina D kod zdravih darivatelja krvi s prebivalištem u Göteborgu (Švedska). Njihovi rezultati su u skladu s našim rezultatima, odnosno najveća razina vitamina D je bila u razdoblju od 7. do 9. mjeseca,  $77,7 \pm 27,3 \text{ nmol/L}$ . U razdoblju od listopada do prosinca razina pada na  $60,2 \pm 22,5 \text{ nmol/L}$ , najmanja razina je u zimskom periodu  $47,9 \pm 19,6 \text{ nmol/L}$ . U razdoblju od 3. do 6. mjeseca razina vitamina D postupno raste (prosječno  $60,8 \pm 24,5 \text{ nmol/L}$ ). Tijekom prvog kvartala 58,8% ispitanika, a tijekom trećeg

kvartala 11,3% ispitanika imalo je koncentraciju vitamina D manju od 50 nmol/L (67). Hansen i sur. su određivali status vitamina D i sezonske promjene u djece i odraslih u Danskoj. Svakom ispitaniku je dvaput mjerena koncentracija vitamina D i to u proljeće i na jesen. Kod odrasle populacije medijan koncentracije je bio 72 (39-115) nmol/L na jesen, dok je u proljeće iznosio 50 (19-99) nmol/L. Kod djece na jesen je medijan bio 67 (40-99) nmol/L, a u proljeće 44 (19-84) nmol/L. Pokazalo da se je 9% žena i čak 45% muškaraca imalo deficit vitamina D u proljeće (68).

Studija provedena u Omahi, SAD ispitivala je učinke ljetnog izlaganja suncu. Ispitanici su bili 30 zdravih muškaraca koji su obavljali razne aktivnosti na otvorenom (uređenje okoliša, građevinski radovi, poljoprivreda). Njima je mjerena koncentracija vitamina D nakon ljetnog izlaganja suncu i opet 175 dana kasnije. Prema njihovim rezultatima medijan 25(OH)D se smanjio s 122,50 nmol/L krajem ljeta do 75 nmol/L krajem zime (69). Drugo istraživanje provedeno u južnoj Floridi, SAD mjerilo je koncentracije vitamina D u populaciji od 212 odraslih ljudi. Mjerila se koncentracija u ožujku (kraj zime) i rujnu (kraj ljeta). Prosječna koncentracija krajem zime bila je  $58,3 \pm 21$  nmol/L, te je 39% ispitanika imalo deficit vitamina D. Na kraju ljeta prosječna koncentracija bila je  $67,0 \pm 25,8$  nmol/L, te je 22% ispitanika imalo deficit. Pokazalo se kako su sezonske promjene bile statistički značajne, te da kod muškaraca dolazi do 14,8% porasta koncentracije 25(OH)D na kraju ljeta, a kod žena do 13%. Rezultati su se pokazali sličnim rezultatima sjevernih dijelova SAD-a što se može objasniti činjenicom da ljudi na tom području izbjegavaju izlaganja suncu zbog prevelikih vrućina i zbog povećane svijesti o opasnosti razvoja raka kože (70). Kasahara i sur. na temelju podataka poslanih na Mayo Klinik (Rochester, SAD) u periodu između srpnja 2006. i prosinca 2011. godine, došli su do zaključka da koncentracija vitamina D doseže vrhunac u kasno ljeto (kolovoz), a najveći pad krajem zime (veljača). Također su zaključili da bi se razina vitamina D trebala modelirati kao funkcija datuma mjerenja (71).

Diffey je u svom istraživanju, gdje je analizirao učinak izlaganja suncu na razinu vitamina D, zaključio da je trenutna preporuka o 10-20 minutnom svakodnevnom izlaganju suncu nedovoljno kako bi utjecalo na povećanje razine vitamina D. No prekomjerno izlaganje suncu moglo bi ugroziti zdravlje kože te zato smatra da je sigurnije fortificirati više hrane s vitaminom D ili upotrebljavati dodatke prehrani tijekom zimskih mjeseci (72).

Više studija je istraživalo utjecaj dobi, spola i indeksa tjelesne mase na razinu vitamina D. U istraživanju Heidaria i sur. žene su imale značajno nižu koncentraciju vitamina

D ( $51,5 \pm 62,5$  nmol/L) u odnosu na muškarce ( $58,0 \pm 78,5$  nmol/L) (57). Također je u istraživanju Muscogiurija i sur. utvrđeno da žene imaju niže razine vitamina D od muškaraca sa sličnim indeksom tjelesne mase. Uzrok tome je što žene imaju veći postotak masnog tkiva od muškaraca. Vitamin D se skladišti u masnom tkivu te se tako smanjuje njegova bioraspoloživost (73). Starenjem dolazi do promjena koje utječu na metabolizam vitamina D. Neke od njih su: smanjena mogućnost kože da sintetizira vitamin D, smanjena sinteza  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  u bubrezima, smanjena apsorpcija kalcija te smanjen broj receptora za vitamin D (74).

Nedostatak ovog istraživanja je što njime nije obuhvaćena zdrava populacija ispitanika već su isključeni samo hospitalizirani i onkološki bolesnici. Nadalje, podaci nisu analizirani obzirom na dob i spol ispitanika osim što su isključeni ispitanici mlađi od 18 godina te nedostaju podaci o mogućem uzimanju preparata koji sadrže vitamin D.

Istraživanje je pokazalo da, bez obzira na velik broj sunčanih sati u Dalmaciji, postoje značajne sezonske promjene koncentracije vitamina D.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. Na temelju rezultata utvrdili smo da postoji sezonska promjena koncentracije vitamina D u ispitivanoj populaciji. Najveća koncentracija je u ljetnim mjesecima zbog veće izloženosti suncu i jačeg UV zračenja, a u jesenskim mjesecima koncentracija postepeno opada. U zimskom razdoblju od 1. do 3. mjeseca najmanja je koncentracija vitamina D. Istraživanje je pokazalo da, bez obzira na velik broj sunčanih sati u Dalmaciji, postoje značajne sezonske promjene koncentracije vitamina D.
2. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem u skladu su s većinom istraživanja u kojima se analizira sezonska promjena koncentracije vitamina D.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija, 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 366-72
2. Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, Tagarelli A, Quattrone A. Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(2):85-8. doi: 10.1159/000319165.
3. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik, 7. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. 128-9
4. Said HM, Nexo E. Gastrointestinal Handling of Water-Soluble Vitamins. *Compr Physiol.* 2018 Sep 14;8(4):1291-1311. doi: 10.1002/cphy.c170054.
5. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*, 5. izdanje. New York: W H Freeman; 2002. 341-5
6. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*, 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 755-8
7. Lee JY, So TY, Thackray J. A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013 Oct-Dec; 18(4): 277–91. doi: 10.5863/1551-6776-18.4.277.
8. Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Berendsen AAM, van Schor N i sur. Food sources of vitamin D and their association with 25-hydroxyvitamin D status in Dutch older adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Oct;173:228-34. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.10.004.
9. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci.* 2013;70(4):161-72. doi: 10.1080/09674845.2013.11669951.
10. Voet D, Voet JG. *Biochemistry*, 4. Izdanje. John Wiley & Sons; 2010. 677-9
11. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019 Jun;60(3):237-44. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
12. Illescas-Montesa R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sci.* 2019 Sep 15;233:116744. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116744.
13. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol.* 2016 Mar 15;6(2):561-601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
14. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res.* 2018;50:1-13. doi: 10.1159/000486060.
15. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* 2014 Mar 20; 21(3): 319–29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
16. Reddy GS, Tserng KY. Calcitroic acid, end product of renal metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> through C-24 oxidation pathway. *Biochemistry.* 1989;28:1763-9. doi: 10.1021/bi00430a051.
17. Jassil NK, Sharma A, Bikle D, Wang X. VITAMIN D BINDING PROTEIN AND 25-HYDROXYVITAMIN D LEVELS: EMERGING CLINICAL APPLICATIONS. *Endocr Pract.* 2017 May; 23(5), 605–13. doi: 10.4158/EP161604.RA.
18. Mehta RG, Peng X, Alimirah F, Murillo G, Mehta R. Vitamin D and breast cancer: emerging concepts. *Cancer Lett.* 2013 Jun 28;334(1):95-100. doi: 10.1016/j.canlet.2012.10.034.

19. Chiang CM, Ismaeel A, Griffis RB, Weems S. Effects of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength in Athletes: A Systematic Review. *J Strength Cond Res.* 2017 Feb;31(2):566-574. doi: 10.1519/JSC.0000000000001518.
20. Fathi N, Ahmadian E, Shahi S, Roshangar L, Khan H, Kouhsoltani M i sur. Role od vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cacer. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan;109:391-401. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.102.
21. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev Med Chem.* 2015;15(11):953-63. doi: 10.2174/1389557515666150519110830.
22. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78: 1193–231. doi: 10.1152/physrev.1998.78.4.1193.
23. Wrzosek M, Lukaszkiwicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piatkiewicz P i sur. Vitamin D and central nervous system, *Pharmacol Rep.* 65 (2013) 271-8. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71003-x.
24. Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Barthel TK i sur. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the “ Fountain od Youth“ to mediate healthful aging. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul; 121(1-2): 88–97. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.019.
25. Judd S, Tangpricha V. Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2008 Jan 29; 117(4): 503–11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
26. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Zagreb: Liječ Vjesn 2016;138:121–32
27. Chauhan K, Shahrokhi M, Heucker MR. Vitamin D. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>
28. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collet-Solberg PF, Kappy M i sur. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):398-417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.
29. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J i sur. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;247:260–8. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00595.x.
30. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP i sur. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
31. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104–5. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91124-0.
32. Laktašić Žerjavić N, Koršić, M, Crnčević Orlić Ž, Anić B. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. Zagreb: Liječ Vjesn 2011;133:194–204
33. Vuistiner P, Rousson V, Henry H, Lescuyer P, Boulat O, Gaspoz JM i sur. A Population-Based Model to Consider the Effect of Seasonal Variation on Serum

- 25(OH)D and Vitamin D Status. *Biomed Res Int.* 2015;2015:168189. doi: 10.1155/2015/168189.
34. Drezner MK, Rosen CJ, Mulder JE. Patient education: Vitamin D deficiency (Beyond the Basics). Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-beyond-the-basics>
  35. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Dec 21;3:17101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101.
  36. Wagner CL, Greer FR, Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):1142-52. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
  37. Mayo Clinic Rickets. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rickets/symptoms-causes/syc-20351943> [pristupljeno: 16.06.2020.]
  38. Cohen A, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-osteomalacia> [pristupljeno: 16.06.2020.]
  39. Maricic M. Osteomalacia. *Curr Osteoporos Rep.* 2008 Dec;6(4):130-3. doi: 10.1007/s11914-008-0023-7.
  40. Tiefenbach M, Scheel M, Maier A, Gehlen M, Schwarz-Eywill M, Werner M i sur. Osteomalacia-Clinical aspects, diagnostics and treatment. *Z Rheumatol.* 2018 Oct;77(8):703-18. doi: 10.1007/s00393-018-0510-x.
  41. Sözen T, Özişik L, Başaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar; 4(1): 46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
  42. Porter JL, Varacallo M. Osteoporosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>
  43. Mayo Clinic Osteoporosis. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/osteoporosis/symptoms-causes/syc-20351968> [pristupljeno: 18.06.2020.]
  44. Perketa Klapač N. Osteoporoza – rizici, simptomi i liječenje. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/29335/Osteoporoza-rizici-simptomi-i-liječenje.html> [pristupljeno: 18.06.2020.]
  45. Harvard T.H. Chan School of public health. Vitamin D. Dostupno na: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamin-d/> [pristupljeno: 19.06.2020.]
  46. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones J. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Sep 20;9:550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550.
  47. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771–7. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00692-0.
  48. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010;86:18–25. doi: 10.1136/pgmj.2009.078626.
  49. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(11):1599–608. doi: 10.1586/erc.10.142.

50. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(10):621–30. doi: 10.1038/nrcardio.2009.135.
51. Castro FD, Magalhães J, Carvalho PB, Moreira MJ, Mota P, Cotter J. Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in IBD. *Arq Gastroenterol* 2015;52(4):260–5. doi: 10.1590/S0004-28032015000400003.
52. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010;55(9):2624–8. doi: 10.1007/s10620-009-1069-9.
53. Laktašić Žerjavić N, Koršić M, Crnčević Orlić Ž, Anić B. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Zagreb:LiječVjesn* 2011;133:194–204.
54. Yang A, Lv Q, Chen F, Wang D, Liu Y, Shi W. Identification of Recent Trends in Research on Vitamin D: A Quantitative and Co-Word Analysis. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 643–55. doi: 10.12659/MSM.913026.
55. Abdel-Wareth A, Haq A, Turner A, Khan S, Salem A, Mustafa F i sur. Total Vitamin D Assay Comparison of the Roche Diagnostics “Vitamin D Total” Electrochemiluminescence Protein Binding Assay with the Chromsystems HPLC Method in a Population with both D2 and D3 forms of Vitamin D. *Nutrients.* 2013 Mar; 5(3): 971–80. doi: 10.3390/nu5030971.
56. Beyitler I, Uncu M, Bahceciler N, Şanlıdağ B, Dalkan C, Kavukcu S. Impact Of Mediterranean Climate and Seasonal Variation on Vitamin D Levels in Children. *Cyprus J Med Sci* 2018; 1: 15-8. doi: 10.5152/cjms.2018.384.
57. Heidari B, Mirghassemi MB. Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. *Caspian J Intern Med.* 2012 Autumn; 3(4): 535–40. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755860/> [pistupljeno 02.09.2020.]
58. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske: Statistički ljetopis Republike Hrvatske 2018. Zagreb, str 41. Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/ljetopis/2018/sljh2018.pdf](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/ljetopis/2018/sljh2018.pdf) [pistupljeno 02.09.2020.]
59. Institute of Medicine (US) Committee. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. doi: 10.17226/13050.
60. Kift R, Rhodes LE, Farrar MD, Webb AR. Is Sunlight Exposure Enough to Avoid Wintertime Vitamin D Deficiency in United Kingdom Population Groups? *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Aug; 15(8): 1624. doi: 10.3390/ijerph15081624.
61. Rodríguez-Dehli C, Riaño-Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM. Hipovitaminosis D y factores asociados a los 4 años en el norte de España. *March* 2016; *Anales de Pediatría* 86(4). doi: 10.1016/j.anpedi.2016.02.003.
62. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E i sur. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Mar;65(3):321-8. doi: 10.1038/ejcn.2010.265.
63. Bonelli P, Buonocore R, Aloe R, Lippi G. Blood Sampling Seasonality as an Important Preanalytical Factor for Assessment of Vitamin D Status. *J Med Biochem.* 2016 Apr; 35(2): 113–7. doi: 10.1515/jomb-2015-0014.

64. Papadakis G, Keramidis I, Kakava K, Pappa T, Villiotou V, Triantafillou E. Seasonal variation of serum vitamin D among Greek female patients with osteoporosis. *In Vivo*. May-Jun 2015;29(3):409-13.
65. Mendes MM, Hart KH, Botelho PB, Lanham SA. Vitamin D status in the tropics: Is sunlight exposure the main determinant? *Nutrition Bulletin*; Volume 43, Issue 4; December 2018; 428-34. doi: 10.1111/nbu.12349.
66. Kull Jr M, Kallikorm R, Tamm A, Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health*. 2009 Jan 19;9:22. doi: 10.1186/1471-2458-9-22.
67. Klingberg E, Oleröd G, Konar J, Petzold M, Hammarsten O. Seasonal variations in serum 25-hydroxy vitamin D levels in a Swedish cohort. *Endocrine*. 2015; 49(3): 800–8. doi: 10.1007/s12020-015-0548-3.
68. Hansen L, Tjønneland A, Køster B, Brot C, Andersen R, Cohen AS i sur. Vitamin D Status and Seasonal Variation among Danish Children and Adults: A Descriptive Study. *Nutrients*. 2018 Nov 20;10(11):1801. doi: 10.3390/nu10111801.
69. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Aug;50(4):640-6. doi: 10.1590/s0004-27302006000400009.
70. Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S i sur. Vitamin d deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1557-62. doi: 10.1210/jc.2004-0746.
71. Kasahara AK, Singh RJ, Noymer A. Vitamin D (25OHD) Serum Seasonality in the United States. *PLoS One*. 2013 Jun 21;8(6):e65785. doi: 10.1371/journal.pone.0065785.
72. Diffey BL. Modelling the seasonal variation of vitamin D due to sun exposure. *Br J Dermatol*. 2010 Jun;162(6):1342-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09697.x.
73. Muscogiuri G, Barrea L, Di Somma C, Laudisio D, Salzano C, Pugliese G i sur. Sex Differences of Vitamin D Status across BMI Classes: An Observational Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2019 Dec; 11(12): 3034. doi: 10.3390/nu11123034.
74. Gallagher JC. Vitamin D and Aging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun; 42(2): 319–32. doi: 10.1016/j.ecl.2013.02.004.

## **8. SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja:**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoje li sezonske promjene koncentracije vitamina D u populaciji pacijenata Splitsko-dalmatinske županije na temelju podataka iz Kliničkog bolničkog centra Split.

### **Materijali i metode:**

Ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti kojima je određena koncentracija vitamina D u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2018. godine. Kriteriji isključenja su: djeca mlađa od 18 godina, hospitalizirani bolesnici te onkološki bolesnici. Koncentracija vitamina D određena je kompetitivnim imunokemijskim testom (Elecsys® Vitamin D total test). Test kvantitativno određuje ukupnu koncentraciju 25(OH) vitamina D u ljudskom serumu i plazmi. Podaci su analizirani pomoću računalnog programa MedCalc.

### **Rezultati:**

Iz rezultata je vidljiv sličan trend promjene koncentracije vitamina D po kvartalima u obje promatrane godine. Tijekom 2017. godine vidljiv je blagi pad vrijednosti medijana u 2. kvartalu, dok je u 2018. godini kontinuiran porast do zadnjeg kvartala. Najveće vrijednosti medijana zabilježene su u razdoblju od 7. do 9. mjeseca, odnosno u ljetnom periodu. U jesenskom periodu opadaju vrijednosti medijana koncentracije vitamina D.

### **Zaključci:**

Na temelju rezultata utvrdili smo da postoji sezonska promjena koncentracije vitamina D u ispitivanoj populaciji. Najveća koncentracija je u ljetnim mjesecima zbog veće izloženosti suncu i jačeg UV zračenja, a u jesenskim mjesecima koncentracija postepeno opada. U zimskom razdoblju od 1. do 3. mjeseca najmanja je koncentracija vitamina D. Dolaskom proljeća i toplijeg vremena, ljudi sve više vremena provode na otvorenom te sukladno tome raste i koncentracija vitamina D. Istraživanje je pokazalo da, bez obzira na velik broj sunčanih sati u Dalmaciji, postoje značajne sezonske promjene koncentracije vitamina D. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem u skladu su s većinom istraživanja u kojima se analizira sezonska promjena koncentracije vitamina D.

## **9. SUMMARY**



**Diploma Thesis Title:**

Seasonal variations of the concentration of vitamin D among healthy population

**The aim of the research:**

The aim of this research was to determine the presence of seasonal variations of the concentration of vitamin D in the population of patients in Split – Dalmatia County based on the data from Clinical Hospital Centre Split.

**Materials and methods:**

The research included patients whose concentration of vitamin D was determined in the period from January 1st 2017 to December 31st 2018. Patients were excluded from this research based on these criteria: children under the age of 18, hospitalized patients and patients from the oncology ward. The concentration of vitamin D was determined by competitive immunoassay (Elecys® Vitamin D total test). This test quantitatively determines the total concentration 25(OH) of vitamin D in the human serum and plasma. The data was analysed by MedCalc Software.

**Results:**

The results show similar trend in the variation of the concentration of vitamin D across quarters in both years included in the research. A slight drop in values of median in the second quarter could be seen during 2017, while in 2018 there was a continuous rise until the last quarter. The highest values of the median were recorded in the period from July to September, in the summer period. In the autumn, the median values of vitamin D concentration decrease.

**Conclusions:**

By observing the results, we have determined that there is a seasonal variation of the concentration of vitamin D in the study population. The highest concentration of vitamin D is present in the summer months because of the abundant exposure to the sunlight and stronger UV radiation, while during the autumn the concentration gradually decreases. During the winter period, from January to March, the concentration of vitamin D is the lowest. In the spring time, when it is warmer, people spend more time outside and according to that, the

concentration of vitamin D elevates. Research has shown that, despite the great number of sunshine hours in Dalmatia, there are significant seasonal variations in concentration of vitamin D. The results obtained by this research are consistent with the most studies that analyze the seasonal change in the concentration of vitamin D.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

**Ime i prezime:** Marija Budimir

**Datum rođenja:** 02. ožujka 1995.

**Mjesto rođenja:** Split

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Put Radoševca 27, Split

**E-mail:** marija.budimir95@yahoo.com

## **OBRAZOVANJE**

**2013. – 2020.** Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**2009. – 2013.** IV. gimnazija „Marko Marulić“ Split, opća gimnazija

**2004. – 2009.** Osnovna škola „Trstenik“ Split

**2001. – 2004.** Osnovna škola „Sućidar“ Split

## **RADNO ISKUSTVO**

**25. veljače – 30. kolovoza 2019.** Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna „Trstenik“

**2015. – 2019.** Rad preko Student servisa

## **POSEBNE VJEŠTINE**

**Rad na računalu:** Aktivno i svakodnevno korištenje MS Office paketa

**Strani jezici:** engleski - tečno, talijanski - osnovno