

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Јадранка С. Митић

**УТИЦАЈ 25-ХИДРОКСИХОЛЕКАЛЦИФЕРОЛА
НА КЛИНИЧКЕ, ХЕМАТОЛОШКЕ И БИОХЕМИЈСКЕ ВАРИЈАБЛЕ
КОД ОДОЈЧАДИ И МАЛЕ ДЕЦЕ**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2016.

САДРЖАЈ

УВОД	1
Суплементи за одојчад и малу децу	1
Витамини	2
Витамин Д	2
Дефиниција статуса витамина Д у деце	3
ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ	6
Биохемија витамина Д	6
Улоге витамина Д у организму	9
Инсуфицијенција и дефицијенција витамина Д у одојчади и мале деце	11
Клиничке последице које указују на недостатак витамина Д	16
Биохемијске варијабле недостатка витамина Д у одојчади и мале деце (специфични биомаркери метаболизма костију)	19
Укупан калцијум	19
Неоргански фосфат (PO_4^-)	21
Алкална фосфатаза (ALP)	22
Паратиреоидни хормон (PTH)	22
Токсична дејства при прекомерном уносу витамина Д	25
Интеракције са лековима	26
Витамин Д дефицијенција и гојазност у деце	26
ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	28
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА	29
РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА	33
Резултати истраживања статуса витамина Д у одојчади и мале деце у односу на боју коже	44
Резултати истраживања статуса витамина Д у деце са клиничким знацима недостатка витамина Д, и у наизглед здраве одојчади и мале деце	48
Резултати истраживања утицаја витамина Д на хематолошки статус одојчади и мале деце	49
Резултати истраживања утицаја витамина Д на биохемијске варијабле у одојчади и мале деце	53
Резултати истраживања утицаја витамина Д на концентрацију укупног калцијума (Ca) у одојчади и мале деце	53
Резултати истраживања утицаја витамина Д на концентрацију неорганског фосфата (PO_4) у одојчади и мале деце	54
Резултати истраживања утицаја витамина Д на концентрацију алкалне фосфатазе (ALP) у одојчади и мале деце	55
Резултати истраживања утицаја витамина Д на концентрацију паратиреоидног хормона у одојчади и мале деце	57
ДИСКУСИЈА	63
Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у одојчади и мале деце	63
Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у одојчади и мале деце у односу на врсту млечне исхране и исхрану богату калцијумом	64
Придружени фактори који утичу на статус витамина Д у одојчади и мале деце	69
Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у деце у односу на боју коже	70
Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у деце у односу на суплементацију витамина Д ..	72
Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у деце са клиничким знацима недостатка витамина Д, и у наизглед здраве одојчади и мале деце	75
Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на хематолошки статус одојчади и мале деце	77
Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на биохемијске варијабле у одојчади и мале деце ..	82
Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију укупног калцијума у одојчади и мале деце	82
Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију неорганског фосфата у одојчади и мале деце	83
Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију алкалне фосфатазе (ALP) у одојчади и мале деце	84

Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију паратиреоидног хормона (PTH) у одојчади и мале деце	85
Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију укупних протеина и албумина у одојчади и мале деце	88
Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на специфичне биомаркере метаболизма костију	88
ЗАКЉУЧЦИ	91
ЛИТЕРАТУРА	93
ПРИЛОГ	101

УВОД

Оптимална дечја исхрана мора да садржи енергетске, градивне и заштитне хранљиве састојке у таквој количини да на најбољи могући начин задовољи њихове физиолошке потребе. Специфичне нутритивне потребе деце проистичу из интензивног процеса раста, као и физиолошких промена током сазревања организма.

Адекватна исхрана деце је неопходна за њихов правилан раст и развој. Енергетске и нутритивне потребе зависе од узраста деце, брзине растења, пола, телесне масе и генетских фактора.

Прву годину живота карактеришу брзи раст и развој и промене телесног састава. Нарочито интензиван раст се одвија у прва два месеца одојчета у односу на касније детињство. Препоруке о енергетским и нутритивним потребама у првих 6 месеци живота заснивају се на количини нутријената које обезбеђује референтни стандард - мајчино млеко (Atkinson and Koletzko, 2007).

Суплементи за одојчад и малу децу

Прва суплементација у животу детета је витамин К, који се даје детету одмах по рођењу, јер новорођенчад немају формирану цревну флору која може да га синтетише.

Према подацима из литературе (Holland, et al. 1982), просечан садржај витамина Д у мајчином млеку је око 4 $\mu\text{g/L}$, али у зависности од исхране мајке и других фактора може да варира. Пошто мајчино млеко не садржи довољне количине витамина Д које су потребне одојчету, овај витамин се од 15. дана живота новорођенчета суплементира до краја прве године живота. Нарочито је унос витамина Д значајан у деце на подоју, у зимским месецима, али и код деце тамније пути, како би се спречила појава рахитиса.

После навршене прве године живота, раст детета је успоренији у односу на претходни период. У овом периоду долази до значајних промена које условљавају промену изгледа дечјег тела. Губи се временом масно ткиво, екстремитети, нарочито доњи, постају дужи, долази до смањења количине воде у организму, а повећава се њена количина унутар ћелија. У исто време формирају се важни мишићи, расту зуби, и долази до појачане минерализације костију, јер је неопходна јачина, како би издржали повећану телесну масу у току раста и развоја детета. У овом периоду долази до значајних физичких и психичких промена. Захтеви за енергетским потребама у првих 6 месеци су већи, и износе 105-120 kcal/kg дневно, касније се смањују, и то за око 10

кcal/kg за сваки трогодишњи период, и расту постепено. У периодима интензивног раста и развоја, као што је период пубертета, потребе за енергијом су веће (Roberts, 2000). Протеини, првенствено служе као градивне материје и чине значајан део укупних енергетских потреба. Око 50% укупне количине протеина треба да је анималног порекла због њихове биолошке вредности. Протеини су битни у снабдевању организма азотом и аминокиселинама које су неопходне за синтезу антитела, ензима, хормона и других материја које имају улогу у регулацији метаболичких процеса у организму, као и многе физиолошке функције (Markišić, 2001). За минерализацију костију у овом узрасту потребна је одговарајућа количина калцијума и фосфора.

Да би се задовољиле потребе организма у овом животном периоду, детету треба понудити што разноврсније намирнице и пажљиво формирати навике исхране. Дете у овом периоду стиче навике које представљају основу за приступ храни и статус ухрањености детета.

Витамини

Витамини су група разноврсних молекула који су потребни телу у веома малим количинама за одржавање здравља, раст и опстанак живота. Сваки од њих има своју улогу. Најважнија је њихова улога у развоју нервног система, вида, бројних функција у организму, али и у минерализацији костију. Витамина се деле на две врсте: витамине растворљиве у води и витамине растворљиве у масти (А, Д, Е и К). Ова класификација се не односи толико на њихову функцију, колико на њихове физичко-хемијске особине.

Витамины се у хуманом организму не могу синтетизовати де ново или је њихова синтеза неадекватна потребама организма.

Витамин Д

Витамин Д поседује многа корисна дејства која су важна у очувању здравља. Имајући у виду узнемиријућу чињеницу да код преко 50% људи постоји дефицит витамина Д у организму, данас у свету се истраживању витамина Д и његовом утицају на даље здравље даје велики значај, и ради велики број студија. Дневне потребе за витаминима су веће код деце, што се објашњава њиховим интензивним метаболизмом и брзим растом.

Висока преваленца дефицијенције и инсуфицијенције витамина Д откривена је у свим добним групама. Често је непрепозната, јер се ради о наоко здравој деци.

Резултати саопштени у бројним часописима говоре о томе да се свет суочава са пандемијском појавом дефицита витамина Д код деце (Pierce Engel, et al. 2011). Чак и благи дефицит витамина Д према резултатима савремених истраживања, има бројне штетне ефекте на организам.

Клиничке последице благог недостатка витамина Д су често мање препознатљиве или уопште нису испољене. Међутим, у случајевима хроничног недостатка витамина Д, долази до смањења густине костију, чак и у одсуству рахитиса.

Дефиниција статуса витамина Д у деце

Дефиниција статуса витамина Д је предмет интензивне расправе лекара и истраживача.

Тешка дефицијенција витамина Д се дефинише као ниво 25(OH)D у серуму <10 ng/ml, манифестује се рахитисом и остеоималацијом. Третира се високим дозама витамина Д.

Дефицијенција витамина Д се дефинише као ниво 25(OH)D од 10-20 ng/ml, у асоцијацији је са ризиком од болести, коригује се суплементацијом витамина Д.

Инсуфицијенција (субоптимални ниво) витамина Д у дечјем организму се дефинише као ниво 25(OH)D од 20-30 ng/ml.

Оптималан ниво витамина Д у деце дефинише се као ниво 25(OH)D изнад 30 ng/ml. Деца су здрава и није неопходна суплементација (Pearce and Cheetham, 2010; Guidelines for the treatment, 2012).

Иако постоје разлике у мишљењима у вези са нивоом 25(OH)D који дефинишу инсуфицијенцију и недостатак, постоји готово једногласна сагласност да ниво 25(OH)D у серуму ≤ 12 ng/ml представља недостатак витамина Д у Сједињеним Државама. Вредности 25(OH)D од 12-20 ng/ml указују на недовољност (инсуфицијенцију), док су вредности 25(OH)D изнад 30 ng/ml оптималне.

Процењено је да ниво серумског 25(OH)D изнад 20 ng/ml задовољава потребе најмање 97,5% становништва у свим старосним групама у развијеним земљама (SAD IOM-класификација) (Rossa, et al. 2011).

Дефиниција оптималних вредности нивоа витамина Д у серуму је контраверзна и није добро подржана од стране клиничких испитивања, посебно у педијатријској популацији. Углавном се мери концентрација 25(OH)D (калцидиола) у серуму због дугог времена полураспада од 2-3 недеље, и отпорности на промене у концентрацији PTH.

На табели бр. 1 су приказане нормалне и патолошке вредности концентрације витамина Д класификоване од стране Америчке академије за Педијатрију (AAP) и Института за медицину (IOM) који дефинишу инсуфицијенцију витамина Д као вредности $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ у педијатријској популацији. Насупрот томе, Ендокрино друштво и национална фондација за бубрежне болести (KDOQI) класификују инсуфицијенцију витамина Д при концентрацији $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$.

Табела бр. 1 *Витамин Д статус базиран на вредности калцидиола (ng/ml)*

Витамин Д статус	25(OH)D - Калцидол (ng/ml)		
	AAP, IOM	Удружење ендокринолога	KDOQI
Тешка дефицијенција	<5	-	<5
Блага до умерена дефицијенција	5-15	<20	5-15
Инсуфицијенција	16-20	21-30	16-30
Оптимални ниво	21-100	31-60	>30
Витамин Д у вишку	101-149	-	-
Интоксикација	>150	-	-

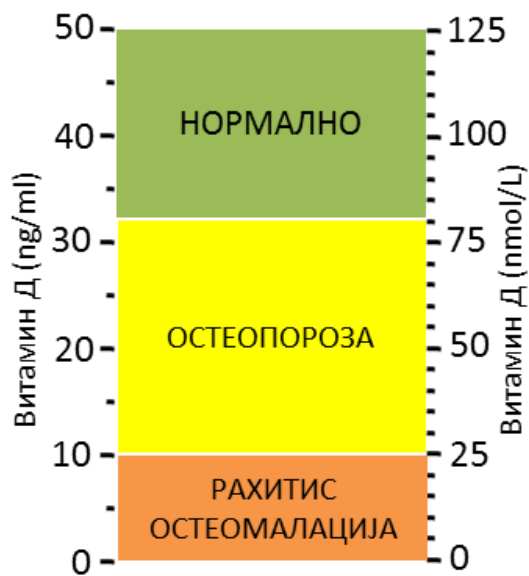
Иако је доња граница вредности $25(\text{OH})\text{D}$ 10 ng/ml , као што је наведено од стране аутора Holick (Holick, 2002). Постоје јаки докази да нивои $25(\text{OH})\text{D}$ у крви мањи од 20 ng/ml доводе до секундарног хиперпаратиреоидизма (Holick, 2002; Malabanan, et al. 1998). Услед доказа да вредности $25(\text{OH})\text{D}$ у крви ниже од 20 ng/ml доводе до секундарног хиперпаратиреоидизма у свих испитаника (у 100%), донет је закључак да у тим случајевима постоји недовољност овог витамина у организму. У овим случајевима су клинички симптоми и знаци врло суптилни или неспецифични. Ово показује да је недостатак витамина Д у овим количинама довео до смањене ефикасности апсорпције калцијума у цревима, након чега долази до повећања у секрецији паратиреоидног хормона (PTH). Овај хормон подстиче бубрег да стимулише производњу $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, који узрокује повећану апсорпцију калцијума из црева. PTH стимулише прекурзоре остеокласта да постану зрели остеокласти, чему следи мобилизација депонованог калцијума из костију.

Повећана активност остеокласта често погоршава остеопорозу костију. Субклинички недостатак витамина Д, или, инсуфицијенција витамина Д, често се представља као стање организма код кога су концентрације $25(\text{OH})\text{D}$ у серуму од 21-29

ng/ml, и често доводе до многобројних хроничних болести, најчешће до остеомаластије и остеопорозе, као и појаве аутоимуних и малигних обољења. На тај начин се објашњавају нове препоруке о дневном уносу витамина Д у одојчади, деце и одраслих (US IOM 2011. и Смернице америчког ендокриног друштва) (Lippincott and Wilkins, 2012).

Колики је оптималан ниво 25(OH)D, указује и податак да је густина костију најбоља усред вредности 25(OH)D у серуму између 32 и 45 ng/ml, а опада изнад 45 ng/ml. Постоји механизам у телу који "одржава" ниво 25(OH)D на 40 ng/ml, тако што вишак витамина Д₃ депонује у масним ћелијама.

Слика бр. 1 *Мапирање неколико болести костију у односу на ниво витамина Д (калцидиола) у крви*



ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Биохемија витамина Д

Витамин Д (калциферол) је есенцијални чинилац, не само хомеостазе калцијума и фосфора, односно костног и зубног ткива, већ и ћелијске пролиферације, диференцијације и апоптозе, имуне и хормонске регулације и других процеса у организму (Hossein-Hezad and Holick, 2013).

Иако се за витамин Д зна готово 100 година, он и даље остаје велика непознаница (Barret and McElduff, 2010). Ово се односи на некалцитропна својства витамина Д, као и оптималне потребе за овим витамином у савременим условима живота праћеним ограниченим излагањем сунцу (Brannon, et al. 2008; Holick and Chen, 2008; Holick, 2008), док су његови калцитропни ефекти добрим делом познати.

Историјски, треба издвојити неколико имена инаучних открића о витамину Д: Elmer McCollum, изоловао га је из риблијег уља и дао назив Д витамин (1922); Adolf Windaus је изоловао три облика: Д₁, Д₂ и Д₃ (1928. године Нобелова награда); Nestor DeLucia MC et al, (1968-1971) открио је и описао пут синтезе у организму и повезаност са паратхормоном у одржавању хомеостазе калцијума, MarkHaussler је 1975. године открио рецептор за витамин Д.

У последњих двадесетак година знатно су увећана сазнања о метаболизму витамина Д, о функцији његових метаболита и о начину њихове примене у клиничкој медицини. Захваљујући овим открићима, лечење поремећаја метаболизма калцијума и фосфата постало је далеко више саобразно њиховим етиопатогенетским механизмима, што значи и лакше и прецизније. Зато је неопходно да се изложе данашња схватања и знања о проблемима који су увек актуелни у педијатрији.

Најновија истраживања показала су да је витамин Д хормон по својим хемијским особинама, начину и регулацији синтезе и депоновања у организму, постојању рецептора на циљним ћелијама и плејотропним ефектима (Petronijević, 2009; Reichrath, et al. 2007).

Назив витамин Д је задржан само из историјских разлога.

Витамин Д или калциферол је антирахитични витамин или га често називају и витамином сунца. Липосолубилан је, има стероидну структуру (секостероид), слично полним хормонима и хормонима коре надбубрежне жлезде. Скупина витамина Д представља групу 7 једињења растворљивих у мастима, од којих су најважнији витамин

Д₂-ергокалциферол (биљног порекла) и витамин Д₃-холекалциферол који се храном уноси из животињских намирница (Lips, 2006). Оба се могу синтетички произвести и доступни су као суплементи у исхрани. У епидермису се налази природно витамин Д₃, у облику провитамина 7-дехидростерола, који 80% настаје у кожи под дејством ултравиолетних зрака (230-315nm) у плазма мембрани епидермалних кератоницита и дермалних фибробласта, а 20% се уноси орално путем хране и/или суплемената (Holick, 2005). При томе настаје прехормон, који се преко крви преноси у јетру, где се одиграва метаболичка конверзија у калцидиол или 25-хидроксихолекалциферол (25(OH)D).

Синтеза холекалциферола у кожи условљена је инсолацијом, која зависи од географске ширине, годишњег доба, доба дана, количине озона у стратосфери, облачности, загађења атмосфере, рефлексивности површине, фототипа коже, тј. количине меланина у кожи (више меланина-мања синтеза), одеће и употребе заштитне креме. Сматра се да заштитни фактор ≥ 15 доводи до прекида синтезе витамина Д (Kandolf-Sekulović i Zečević, 2009).

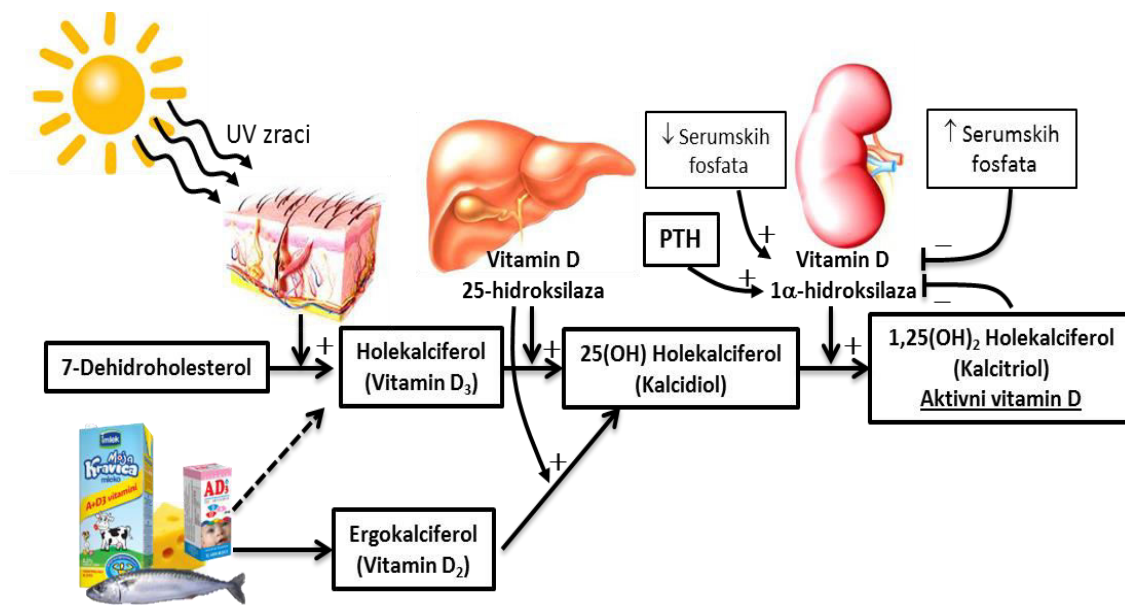
Витамин Д чине два природна изомера, холекалциферол (Д₃) и ергокалциферол (Д₂). Они се разликују по пореклу, хемијском саставу и биолошкој активности. Оба изомера витамина Д настају фотолитичким раскидањем Ц9-Ц10 везе прстена Б одговарајућег стероидног прекурсора, тј. 7-дехидрохолестерола (7-DHC) и ергостерола. Провитамин Д₂ (ергостерол), који је биљног порекла се у кожи под дејством УВ зрачења претвара у калциферол (витамин Д₂). Исто тако, животињски провитамин Д₃ или 7-дехидрохолестерол који продукују човек и више животињске врсте (вертебрате), се у кожи на исти начин претвара у холекалциферол, или витамин Д₃. Ергостерол у бочном ланцу садржи незасићену везу на позицији Ц22 и Ц23 и метил групу на Ц24, па се као последица разлике у хемијској структури истиче много активнија биолошка активност холекалциферола.

Фотолизом 7-DHC која се одвија у кератоцитима епидермиса и фибробластима дермиса под дејством Б фракције ултраљубичастих таласа (290-315nm), настаје превитамин Д, а затим његовом термоизомеризацијом, витамин Д₃. Витамин Д створен у кожи дифундује у крвоток преко кога се, у споју са витамин Д везујућим протеином (vitamin D binding protein, DBP), транспортује у јетру и друге органе.

Витамин Д₂ и Д₃ се из хране апсорбују у цреву и преко хиломикрона се преносе у крвоток. У микрозомалној фракцији јетре врши се хидроксилација витамина Д у положају 25 и настаје 25-хидрокси витамин Д (или калцидиол). Витамин Д се у форми калцидиола депонује у јетри 2-4 месеца. 25(OH)D путем крви доспева до проксималних

тубула бубрега, где се, учешћем ензима 1- α -хидроксилазе, поново хидроксилише и ствара се 1,25-дихидроксиholesкалциферол (калцитриол), који је активна форма витамина Д-хормон (1,25(OH)₂D) (Lips, 2006; Holick, 2005). За хидроксилацију у бубрегу је неопходно присуство паратиреоидног хормона (PTH), јер он стимулише активност ензима 1- α -хидроксилазе. Метаболизам витамина Д₃ и Д₂ је идентичан.

Слика бр. 2 Метаболички пут витамина Д



Главна улога витамина Д је у одржавању хомеостазе калцијума. То чини на три начина:

- 1) у цревима повећава апсорпцију калцијума и неорганског фосфата (главна улога)
- 2) у бубрегу повећава реапсорпцију калцијума и фосфата (минорна улога)
- 3) у костима, делујући на остеокласте, повећава разградњу костију и ослобађање калцијума (када је то потребно).

На овај начин, витамин Д повећава концентрацију калцијума и фосфата у крви и помаже нормалан раст, минерализацију и ремодоловање костију, обезбеђујући довољну количину калцијума и фосфата.

Калцитриол је стероидни хормон, који се у ентероцитима везује за цитоплазматски рецептор. Овај комплекс, хормон-рецептор, улази у једро ћелије и везује се за специфично место у хроматину (ДНК), и на тај начин помаже транскрипцију гена

и трансляцију, при чему долази до повећане синтезе калцијум-везујућег протеина (калбиндина). Калцијум из црева се везује за калбиндин и тако улази у ентероците. На тај начин витамин Д-хормон повећава апсорпцију калцијума у цревима.

Рецептори за 1,25-дихидроксихолекалциферол се налазе у већини органа (ћелијама костију, мишића, масти, срца, коже, танког и дебелог црева, бубрега, мозга, простате, гонада и дојки, β ћелијама ендокриног панкреаса, Т и Б лимфоцитима, моноцитима, и дендритичним ћелијама (Holick, 2004), али примарна улога витамина Д је у олакшавању интестиналне апсорпције калцијума. Wasserman и Taylor (Taylor JA, Geyer LJ, Feldman KW 2010) су још 1966. године утврдили постојање протеина у ћелијама епитела интестиналног тракта који омогућује транспорт калцијума из лумена црева у организам, затим реналне апсорпције фосфора коју су доказали Харисон и Харисон још 1941. године и могући директни утицај на депоновање и ресорпцију калцијума и фосфора у костима. 1,25-дихидроксихолекалциферол, заједно са паратхормоном и калцитонином, има главну улогу у хомеостази калцијума и фосфора у телесним течностима и ткивима. Рецептор је у ћелијском једру, на хромозому 12 (Petronijević, 2009). Због такве локације рецептора, витамин Д има плејотропне ефекте и не делује као други витамини само на биохемијске процесе, већ регулишу транскрипцију великог броја гена и синтезу ћелијских протеина (Reichrath, 2007).

Вишак витамина Д, било да потиче из коже, или је алиментарног порекла, се одлаже у јетру, масно ткиво, скелет и мишиће. Чак се и у фетусу стварају извесне резерве витамина Д, али су оне јако мале и ишчезавају у првим недељама по рођењу (Wagner and Greer, 2008).

Улоге витамина Д у организму

1) Одржавање хомеостазе калцијума и фосфора

Најважнија улога витамина Д заједно са паратхормоном (ПТХ) је у одржавању хомеостазе калцијума и фосфата у организму. У цревима комплекс витамин Д-ВДР повећава ресорпцију Ca^{2+} тако што стимулише синтезу и активност Ca^{2+} везујућег протеина на луминалној мембрани и Ca^{2+} пумпе на базолатералној мембрани ћелија цревног зида.

Витамин Д у бубрезима повећава реапсорпцију Ca^{2+} .

Остеобласти у костима садрже рецепторе за витамин Д (ВДР).

2) Деловање на грађу и функцију мишића

Познато је и дејство витамина Д на све три врсте мишића у организму: кардиомиоците, скелетне и глатке мишићне ћелије. У случајевима слабијег излагања сунцу, недовољног уноса храном, смањене дебљине коже, смањене ресорпције на нивоу црева и ослабљеног метаболизма у синтези овог витамина, често, нарочито у старијих особа, може да доведе до смањења мишићне снаге и масе (Samson, et al. 2000; Janssen, et al. 2002).

У плазми се налази 1000 пута већа концентрација 25(OH)D, него 1,25(OH)2D, тако да је присутна конкуренција везивања за ВДР (Janssen, et al. 2002; Bischoff, et al. 2001). Комплекс Д₃-ВДР утиче на метаболизам мишићне ћелије: покреће неколико путева других гласника и у једру доводи до синтезе ДНК, транскрипције гена и синтезу различитих ВДР (Bischoff, et al. 2001). На тај начин долази до пролиферације и диференцијације зреле мишићне ћелије. Услед тога се повећава маса и снага мишића (Samson and Verhaar, 2002; Zehnder, et al. 2001).

3) Деловање на масно ткиво и метаболизам

Комплекс витамин Д-ВДР у масном ткиву инхибише стварање фактора адипогенезе. Један од тих фактора је активатор пероксизома. Зато, услед његовог дефицита у организму, долази до повећане диференцијације преадипоцита у адипоците. На тај начин се ствара ново масно ткиво (нарочито висцерално и субкутано) (Alvarez and Ashraf, 2010).

4) Деловање на срце

За физиолошко функционисање кардиомиоцита, као и процесе репарације након исхемије, неопходна је хомеостаза калцијума. Она је неопходна и за инотропно, дромотропно, батмотропно и лузитропно својство миокарда (Ђукановић, i dr. 2009).

Витамин Д, такође, доводи до негативне регулације гена за ренин, па тако смањује крвни притисак, односно ризик од хипертензије, па самим тим и од кардиоваскуларних и цереброваскуларних обољења (Reichrath, et al. 2007; Holick, 2004).

Треба истаћи дејство витамина Д на сазревање, диференцирање и миграцију дендритичких ћелија које су важне компоненте имунолошког система, јер презентују антигене лимфоцитима, уз стварање цитокина, који започињу имунолошки одговор Т-лимфоцита (Petronijević, 2009; Holick, 2004; Arnson, et al. 2007).

6) Витамин Д и крвни судови

Постоје докази да $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ делује и антиатеросклеротично тако што смањује пролиферацију глатких мишићних ћелија у зиду крвних судова и делује на сам ендотел крвних судова.

7) Деловање на инсулин и глукозу у крви

Витамин Д повећава секрецију и сензитивност инсулина тако што учествује у синтези ензима значајних за преузимање глукозе из крви. Зато при дефициту витамина Д, постоји повећана инциденца дијабетеса мелитуса тип 2 (Alvarez and Ashraf, 2010; Miller, 2003).

8) Деловање на мозак

Истраживања су доказала значајну улогу витамина Д у превенцији менталних обољења. Доказано је да услед дефицита витамина Д настају когнитивни поремећаји и депресивна расположења (Garicion, et al. 2002).

Рецептори витамин Д (ВДР) се налазе и у неуронима и глија ћелијама. Када се активишу, утичу на гене који контролишу биосинтезу азот-моноксида, ензима који су укључени у синтези глутатиона који има детоксикујуће и неуропротективно дејство. Утиче и на синтезу тирозин-хидроксилазе, ензима који регулише биосинтезу можданих моноамина; стварање неуротрансмитера серотонина; синтезу фактора раста нерава. На тај начин делује на сам развој мозга, смањује митозу ћелија и повећава њихову диференцијацију (Garicion, et al. 2002; Lambert, et al. 2002).

9) Антикancerогено деловање

Антипролиферативни и пролиференцирајући ефекат витамина Д значајан је у превенцији карцинома. Нарочито је доказано антикancerогено деловање овог витамина код оболелих од карцинома мокраћне бешике, дебелог црева (колоне и ректума), дојке, оваријума и простате (Thorne and Campbell, 2008; National Cancer Institute, 2009).

Инсуфицијенција и дефицијенција витамина Д у одојчади и мале дече

Исхрана и поремећаји исхрањености и њихове последице су стално у жижи интересовања педијатара. Последњих година широм света је у литератури присутан велики број публикација у којима аутори извештавају о све већој учесталости дефицита

витамина Д. Витамин Д је предмет бројних истраживања са настојањем да се открије његова потенцијална улога у здрављу и болести деце свих узраста.

Чак и блага дефицијенција, односно инсуфицијенција витамина Д, према савременим истраживањима, имају бројне ефекте на организам, на све органе и све системе, као и штетни ефекат на стварање костију.

Америчка академија за педијатрију (AAP) је 2003. године дала смернице, након препорука да ће 200 јединица витамина Д бити довољно да се спречи рахитис, јер ова количина витамина Д дневно, доприноси повећању концентрације 25(OH)D на вредности >11 ng/ml, што спречава појаву рахитиса. Тада је више студија доказало случајеве рахитиса у неке деце која су имала концентрацију калцидиола до 20 ng/ml (Kreiter, et al. 2000; Spence and Serwint, 2004). У прошлости, деца која су користила уље јетре бакалара које садржи 400 јединица витамина Д дневно, постизала су концентрацију 25(OH)D>20 ng/ml без икаквих нежељених ефеката (Park, 1940; Rajakumar and Thomas, 2005). Клиничка испитивања су увек потребна, како би се тачно одредила доза витамина Д за постизање оптималне концентрације 25(OH)D и спречила деминерализација и рахитис у педијатријској популацији.

Табела бр. 2 Садржај витамина Д у храни (IJ/100g)

Хумано млеко	2.5-3.0
Стандардне млечне формуле	40-60
Кокошје жуманце	125
Пилећа цигерица	50
Печурке (шампињони)	75
Шкољке (острига)	320
Морска риба	200-650
Рибље уље (бакалар)	8400

Рахитис је први пут описан у 17. веку од стране др Даниела Вистлера и професора Франсис Глисона.

Међутим, све до раних година 20. века није препозната дефицијенција и инсуфицијенција витамина Д као основни узрок, док се за сунчеву светлост сматрало да је одговорна за одржавање нивоа витамина Д у организму. Тада је покушано да се уносом витамина Д у исхрану реши овај веома распротањен недостатак. У Канади је 1950. године започето са фортификацијом млека у праху, док су 1965. године прописи за фортификацију витамином Д укључили течна млека (Suskind DL, 2009)

Извештаји о недостатку витамина Д из разних земаља, као што су Велика Британија (Hyyppönen and Power, 2007), Аустрија (Koenig and Elmadfa, 2000), Немачка (Hintzpetter, et al. 2008), Финска (Lamberg-Allardt, et al. 2001), Нови Зеланд (Rockell, et al. 2006) и Индија (Sachan, et al. 2005), указују на обим пандемије. Чак и у сунчаној Аустралији, 30-50% деце и одраслих имају дефицит у витамину Д.

Утврђена је дефицијенција и инсуфицијенција витамина Д код 70% америчке деце. Они који су пили млеко ређе од једном недељно су били међу најризичнијима за настанак дефицита витамина Д. Недостатак витамина Д ($25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/ml}$) је био чешћи у старије деце, деце женског пола, гојазне и деце која више од 4 сата проводе пред телевизором или за компјутером. Деца тамније пути су била склонија дефицијенцији и инсуфицијенцији витамина Д, јер јача пигментација подразумева веће присуство меланина у кожи. Меланин је пигмент који спречава сунчеве зраке да продру у кожу и тако може онемогућити стварање витамина Д.

Распрострањеност недостатка витамина Д код деце је и у другим земљама, укључујући Енглеску (Callaghan, et al. 2006), Грчку (Nicolaidou, et al. 2006) и Канаду (Binet and Kooh, 1996; Ward, et al. 2007). Једна студија из Кине открила је 65,3% деце узраста од 12 до 24 месеца живота са недостатком витамина Д, док су код 3,7% испитиване деце нађени клинички знаци рахитиса и радиографске промене на костима у смислу овог обољења (Strand, et al. 2007). Претходне студије указују на факторе ризика, као што су, боја коже (пигментација) (Gessner, et al. 1997; Ziegler, et al. 2006; Binet and Kooh, 1996), и дојење уз одсуство примене суплементације (Gessner, et al. 1997; Shah, et al. 2000; Weisberg, et al. 2004; Binet and Kooh, 1996; Ward, et al. 2007). До сада је мање испитивана група мале деце, која добијају немлечну храну, и разне врсте млека и млечних производа. Претежно је испитивана група одојчади и мале деце до 24 месеца живота. Висок проценат одојчади и мале деце са недостатком витамина Д, где је ниво $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ ng/ml}$, нађен је и у групи испитиваних адолесцената (42%) (Gordon, et al. 2008).

Преваленца дефицијенције и инсуфицијенције витамина Д у облику хипокалцемијских напада или рахитиса у деце у свету је у порасту, због недовољног уноса витамина Д и смањеног излагања сунчевим зрацима. Могуће је да генетски фактори предиспонирају особе са недостатком витамина Д (Kitanaka, et al. 2012).

Упркос дугој историји познавања овог проблема, дефицијенција и инсуфицијенција витамина Д и даље остаје значајни здравствени проблем.

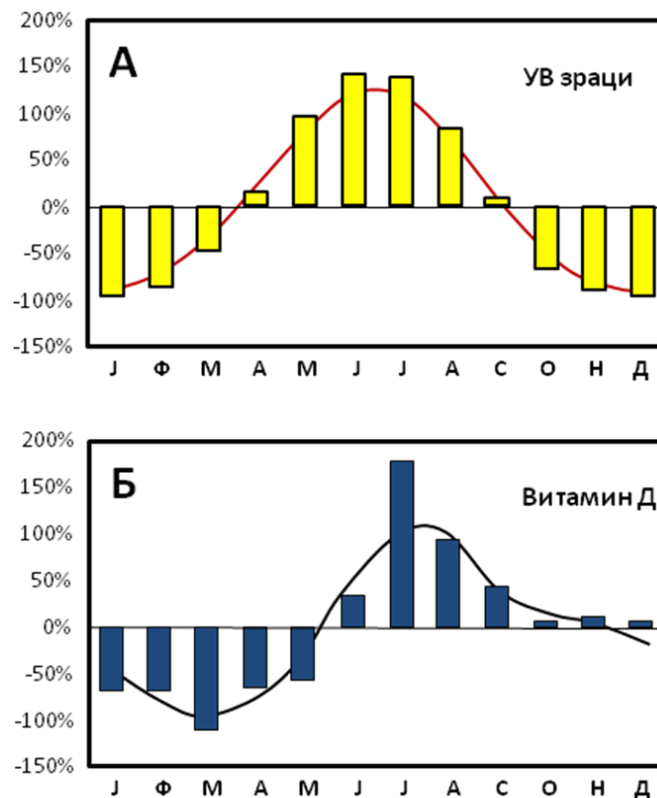
Чак 25-30% деце и готово 1/2 одраслих има дефицијенцију, односно инсуфицијенцију витамина Д која битно утиче на процесе на органима. Подаци указују

да одрасли са ниским нивоом витамина Д имају веће шансе за дијабетес, повећан крвни притисак, кардиоваскуларна обољења, па чак и карцином, а ако деца од детињства немају довољно витамина Д, онда се овај ризик још повећава. Витамин Д је важан и за нормално стварање и функцију инсулина у панкреасу.

Више истраживања (e.g. Robert Koch Institute, Berlin; School of Earth Atmospheric and Environmental Sciences, University of Manchester, U.K.) је показало да 50-80% популације европских земаља има недостатак витамина Д током зиме. Чак и током летњих месеци већина популација претендује да има недостатак витамина Д. Витамин Д који се накупља током летњих месеци се брзо троши, и концентрација УВБ зрака током зимских месеци (од октобра до марта у Европи) није довољна за производњу витамина Д (слика бр. 3).

Водећи експерти препоручују сунчање два пута недељно. Bitно је да површински слој коже буде што више изложен сунчевим зрацима, јер се витамин Д производи у кожи.

Слика бр. 3 Статус витамина Д у односу на период у години



Преглед у часопису American Journal of Public Health (Entin, 2008) процењује да је дневно потребно само 15 минута излагања коже сунцу како би се одржао нормалан

ниво витамина Д у лето, и 20 минута у току ране јесени или крајем пролећа у САД-у или у земљама са приближном географском ширином. Препоручује се дужина експозиције два пута дуже за Афроамериканце (Entin, 2008).

Истраживање из Велике Британије утврдило је да око 1 у 100 деце која нису беле расе има рахитис (Ashraf and Mughal, 2002). Рахитис је чешћи код деце која имају тамнију кожу и код деце који су на подоју него деца храњена на флашицу (Ashraf and Mughal, 2002).

Према савременим ставовима, препоручени дневни унос витамина Д, тј. количина која покрива све његове физиолошке улоге, износи 400 ИЈ за узраст од рођења до 18 година (Garicon, et al. 2002), 600ИЈ од 19-70 година, а после 70 година 800 ИЈ. Потребне у витамину Д превремено рођеног одојчета, као и оног са малом порођајном тежином за гестациону доб, такође износе 400 ИЈ дневно. Унос хране сиромашне витамином Д, недовољно излагање сунчевим зрацима у деце и одраслих захтева повећан унос витамина Д (800-1000 ИЈ/дан).

Постоје различити ставови о потребним дозама суплемента Д₃. По другим изворима, деци испод годину дана треба да се даје 1000-2000 ИЈ/дан, а адолесцентима и одраслима 600-800 ИЈ/дан (Lambert, et al. 2002).

Болесницима који имају неко обољење у којем витамин Д може да доведе до побољшања дају се и веће дозе, на пример 5000 ИЈ/дан (Lambert, et al. 2002).

Да би се одредио субклинички недостатак витамина Д и његова корелација са дојењем, у одојчади узраста од 1-6 месеци, рађена је студија у Валенсији (Шпанија) која је на географској ширини 39,5⁰ Н. Испитивано је 60 рочне одојчади чија је просечна старост износила 3,9 месеца. Деца су била здрава. Од укупног броја одојчади, 33 је било искључиво на подоју, а 27 одојчади је добијало млечне формуле. Сва деца су имала нормалан ниво серумског калцијума (Са), фосфата и РТН. Петоро одојчади је имало ниво 25(ОН)D<10 ng/ml, и сва су била на подоју (15,1% деце на подоју). Ниједно од ових 5 одојчади није добијало суплементацију витамина Д. У одојчади са ниским нивоом витамина Д у серуму, вредности алкалне фосфатазе су биле лако повишене. Само 48% деце на подоју је добијало суплементе витамина Д. Закључено је да чак и у регионима са умереном климом, деца на искључивом подоју, без адекватне суплементације витамина Д и која су слабије излагана сунчевим зрацима имају субклинички недостатак витамина Д (Cabezuelo, et al. 2007).

Статус витамин Д и фактори који узрокују недостатак витамина Д у 1077 јорданске мале деце (узраста од 12-59 месеци) одређиван је у пролеће 2010. године.

Резултати су показали да је 19,8% испитиване мале деце имало дефицијенцију витамина Д (<12 ng/ml) и 56,5% недовољност витамина Д (<20 ng/ml). Учесталост недостатка био је већи у женске деце, у поређењу са мушком ($p = 0.002$), и мања за децу узраста 24-35 месеци ($p = 0.018$), у поређењу са децом узраста од 12-23 месеци живота. У руралним областима, није било разлике у преваленци недостатка витамина Д између оних чије мајке су имале / немале недостатак витамина Д ($p = 0,312$). Међутим, у урбаним срединама, учесталост недостатак витамина Д је био 3,18 пута већи у деце чије су мајке биле витамин Д дефицијентне у поређењу са децом чије мајке нису имале дефицит витамина Д ($p = 0,000$). Ово се објашњава чињеницама да су мајке у урбаним срединама мање излагале своју децу сунцу (Nichols, et al. 2015).

Истраживање нивоа витамина Д у 133 деце узраста од 6-23 месеци на Аљасци током 2001. и 2002. године показало је, да је, 15 (11%) и 26 (20%) испитиване деце имало абнормално низак ниво витамина Д у серуму (<15 ng/ml) и 15 вредности 25(OH)D<25 ng/ml (средње ниске вредности). Веће шансе за абнормално ниским вредностима и средње ниским вредностима, имала су деца која су била још увек на подоју. Од 41 детета које је још увек било на подоју, 14 (34%) су добијала витамине, а 6 (18%) су навели да су сваки дан добијала витамине (Gessner, et al. 2003).

Клиничке последице које указују на недостатак витамина Д

Клиничке последице благог недостатка витамина Д су често мање препознатљиве или уопште нису испољене. Међутим, у случајевима хроничног недостатка витамина Д, долази до смањења густине костију, чак и у одсуству рахитиса.

Рахитис настаје услед израженог недостатка витамина Д, са највећом учесталашћу између 3 и 18 месеци живота у деце. Недостатак витамина Д је присутан више месеци пре појаве симптома и знакова рахитиса, често у виду хипокалцемијских конвулзија, недовољног раста, летаргије, раздражљивости, бледила, умора, поремећаја варења, несанице и обилног знојења. Честе су предиспозиције за учестале респираторне болести током раног детињства. Ови рани симптоми болести су неспецифични, тешко се откривају и ретко приписују рахитису.

Обилно знојење је свакако један од најважнијих знакова витамин Д дефицијенције. Оно је нарочито испољено на потиљку. Родитељи дају податак да је знојење тако обилно, да је изјутра, јастук испод главе, мокар. Дете је зловољно, нерасположено, и све време одаје утисак "да му нешто недостаје". Слабо спава и лако се буди.

Код друге групе деце су биле испољене хроничне болести са израженим симптомима и знацима рахитиса, или само остеопеније, док је концентрација у серуму била нормална или је била присутна асимптоматска хипокалциемија.

Недостатак витамина Д може узроковати бол у мишићима, мишићну слабост и бол у костима у било којој животној доби. Труднице које имају мањак витамина Д у организму узрокују мањак витамина Д и у фетуса. Понекад, у мајки са остеомалацијом се у новорођенчад јавља рахитис са променама на метафизама. Понекад се на споју костију главе позади палпира краниотабес, размекшање у виду феномена "пинг понг лоптице". У старије одојчади често деца касније почињу да самостално седе и пузе. Велика фонтанела се касније затвара, глава је често у облику квадрата због костеохондралних задебљања, која се на спојевима хрскавице и костију ребара читавају као бројанице. Касније се јављају и многобројни дефекти на костима, избочене груди (на стернуму), промене на екстремитетима, ноге у облику слова О и Х, кифосколиоза, деца касније проходају. Рахитична тетанија је узрокована хипокалциемијом, и може се јавити и у деце, и у одраслих. Јавља се у облику парестезија усница, језика и прстију; карпопедални спазам и спазам лица. У случајевима изражене хипокалциемије, могу се јавити хипокалциемијске конвулзије. Недостатак витамина Д у мајки, може изазвати тетанију у новорођенчета.

Субоптимални статус витамина Д се често јавља у наизглед здраве деце.

Код деце и одраслих, симптоми недостатка витамина Д укључују бол у костима, деформитете и наслаге на зубима, смањену брзину растења, чешће преломе костију, грчеве у мишићима, низак раст, скелетне деформитете на грудној кости, костима главе, карлице и екстремитета, као и у рахитису.

Научни истраживачи Johns Hopkins Children's Center су у свом најновијем истраживању доказали да ниске вредности витамина Д у организму детета повећавају ризик од анемије. Студија која је објављена октобра 2013. године у Педијатријском журналу, сматра, да је овај центар, први, који је интензивно истраживао везу између ова два дефицита у организму деце.

Анемија у детињству је дефинисана као смањење концентрације хемоглобина испод две стандардне девијације од средње вредности за узраст здраве деце (Јанић, 2002).

Иако је анемија изазвана недостатком гвожђа добро проучен поремећај, не постоје јасно дефинисане нумеричке вредности тестова који га дефинишу, изузев вредности хемоглобина и хематокрита.

Недостатак гвожђа такође преовладава у групи одојчади и мале деце која су била на подоју и расла у лошим социоекономским условима, нарочито у деце на ексклузивном подоју (Monterrosa, et al. 2008).

Фактори ризика за анемију укључују: унос хране сиромашне у гвожђу и фолатима, озбиљне болести, укључујући унутрашње крварење, болести бубрега, рак, дијабетес, ХИВ/АИДС, болести јетре и низак ниво витамина Д.

Нелечена, хронична анемија и недостатак витамина Д, могу имати далекосежне последице по здравље, укључујући, оштећење органа, деформитете скелета и честе преломе, као и да доведу до превремене остеопорозе у каснијем животу.

Jeffrey Fadrowski, M.D., M.H.S., дечји нефролог у Johns Hopkins Children's Centru нашао је да је у деце са субоптималним вредностима 25(ОН)D<30 ng/ml постојала је значајна повезаност са већом учесталосту анемије код здраве деце у САД-у, $p=0,006$, код деце са 25(ОН)D<20 ng/ml $p=0,004$. Већа учесталост анемије и ниже вредности Hb су нађене у црне деце, у поређењу са испитиваном белом децом (Atkinson, et al. 2013).

Нема пријављених студија да витамин Д спречава анемију. Међутим, на основу резултата за друге болести, ниво витамина Д изнад 30-40 ng/ml (75-100 nmol/L) може повећати број еритроцита у серуму и оксигенацију крви (William, at al.2007).

Atkinson и сарадници (Atkinson MA et al, 2013) су у студији код 10410 деце узраста од 1-21 године старости од 2001. - 2006. године испитивали повезаност између 25-хидроксивитамина Д (25(ОН)D) дефицита и анемије у наоко здраве деце како би утврдили да ли постоји повезаност. Нашли су, да су испитаници са вредностима 25(ОН)D нижим од 30 ng/ml имали повећани ризик за анемију, док је ризик за анемију у испитаника са вредностима 25(ОН)D нижим од 20 ng/ml био значајно већи. Нашли су да су вредности 25(ОН)D биле значајно ниже у групи испитаника црне расе, често са вредностима 25(ОН)D < 12 ng/ml (Meredith, et al. 2011).

У попречном пресеку студије (Sim,et al. 2010). на хематолошком одељењу Дечјег одељења је упоређивана учесталост анемије у популацији деце са недостатком витамина Д у поређењу са децом која имају нормалне вредности витамина Д у серуму. У периоду од 01.01.2004. до 31.12.2006. године, од укупно 554 испитиване деце, анемија (Hb<110 g/L) је била присутна у 49% деце са вредностима 25(ОН)D<30 ng/ml, у поређењу са 36% испитиване деце која су имала ниво 25(ОН)D>30 ng/ml ($p<0,01$). Будуће рандомизоване студије треба да испитају да ли витамин Д директно утиче еритропоезу (Sim,et al. 2010).

Студија азијских одојчади и мале деце испод 2 године показала је значајну повезаност између ГД (дефицита гвожђа) и ВДД (витамин Д дефицијенција) (Grindulis, et al. 1986).

Калцијум у исхрани

Концентрација јонизованог калцијума је под директним утицајем РТН, калцитонина и витамина Д. За уравнотежен биланс калцијума, потребан је адекватан унос калцијума храном, нормална апсорпција у цревима и елиминација путем црева и бубрега. Апсорпцију калцијума смањују оксалати и карбонати, као и велике количине фосфата и масних киселина у цревима.

Најпознатији извор калцијума у исхрани су млеко и млечни производи.

Биохемијске варијабле недостатка витамина Д у одојчади и мале деце (специфични биомаркери метаболизма костију)

Укупан калцијум

Калцијум је један од пет најзначајнијих елемената, као и најраспрострањенији катјон у људском организму (Majkić-Singh, 2006). Налази се распоређен у три телесна простора: скелету, меким ткивима и екстраћелијској течности.

Калцијум се у екстраћелијској течности налази скоро увек у приближно истим концентрацијама, око 2,4 mmol/L (од 2,2-2,7 mmol/L) у деце.

У плазми се калцијум налази у три облика. Око 41% калцијума (1 mmol/L) везано је за протеине плазме и у овом облику не дифундује кроз капиларну мембрану. Око 9% калцијума (0,2 mmol/L) може да дифундује кроз капиларну мембрану, али је везано за анјонске супстанце плазме и интерстицијумске течности (цитрате, фосфате) и као такав је нејонизован. Преосталих 50% калцијума у плазми (1,2 mmol/L) је јонизовано и дифузибилно кроз капиларну мембрану. Нормална концентрација калцијума у плазми и интерстицијумској течности износи око 1,2 mmol/L, што представља само половину укупне концентрације калцијума у плазми. Калцијум у јонском облику је важан за већину функција калцијума у организму, као што су утицај на срце, бројне метаболичке функције, нервни систем (неуромишићну трансмисију) и минерализацију скелета и зуба (American Academy of Pediatrics, 2009).

Низак ниво укупног калцијума у серуму (хипокалцемија), $Ca < 1,9 \text{ mmol/L}$, је најчешће последица смањења калцијума који је везан за албумин или смањења слободног калцијума (Baldwin and Chernow, 1987).

Уобичајен дневни унос калцијума и фосфора дневно износи око 1000 mg/дан, што отприлике одговара количинама које се налазе у 1 литру млека. Има га и у воћу, и поврћу. Витамин Д, односно његов метаболит 1,25(OH)₂D подстиче апсорпцију калцијума у цревима око 35% дневно (око 350 mg/дан). Преостали калцијум се екскретује фецесом. Путем секретованих гастроинтестиналних сокова и сљузтених ивичних мукозних ћелија, у лумен црева долази још 250 mg калцијума на дан. Дневно се, значи, путем фецеса излучи око 90% (900 mg/дан) калцијума.

Око 10% (100 mg) на дан унетог калцијума се екскретује урином. Приближно 90% калцијума се ресорбује у проксималним тубулима, хенлејовој петљи и почетном делу дисталних тубула. Реапсорпција преосталих 10% се одвија у завршном делу дисталних тубула и у почетном делу сабирних цевчица и зависи од концентрације јона калцијума у крви.

Када је концентрација калцијума мала, ова реапсорпција је велика, па се скоро нимало калцијума не губи урином. Чак и незнатно повећање калцијума у крви, изразито повећава његово излучивање урином. На његову апсорпцију утичу целулоза хране, маст, шећер, жучне соли и оксалати. Дијета богата целулозом смањује апсорпцију.

Паратхормон (PTH) је најважнији фактор који контролише ресорпцију калцијума у дисталним деловима нефрона, па самим тим и његову екскрецију (Weaver, et al. 1991).

Кости су сачињене од тврдог органског матрикса који је изразито ојачан наслагама калцијумових соли. Кристали соли које се таложе у органском матриксу кости састоје се углавном од калцијума и фосфата.

Да би се у детињству постигла оптимална густина костију, неопходно је да постоји континуирано позитиван биланс калцијума.

Калцијум је најважнији нутријент за постизање квалитетне коштане масе. Велики број студија потврђује позитивну корелацију између исхране богате калцијумом и скелетне масе, и углавном је већина истраживача сагласна да је ефекат калцијума значајнији у доба пре пубертета.

Зато су кампање у свету данас фокусиране на адекватну исхрану богату калцијумом деце и адолесцената, нарочито девојчица у раном узрасту (Америчка национална Фондација за остеопорозу, 2001), и Комисија за лекове и храну (1996).

Препоручене дневне потребе у калцијуму зависе од узраста и физиолошког стања особе (трудноћа и дојење захтевају додатне количине). Да би се сачувало здравље костију дневне потребе у калцијуму се могу обезбедити са две до четири порције млека или млечних производа, као и храном обогаћеном калцијумом.

Зато је неопходно превенцију остеопорозе која је честа у старијих особа започети већ у периоду најинтензивнијег развоја скелета, да би се достигао што виши коштани максимум који представља "резерву за будућност".

Више од 99% калцијума и 80-85% фосфора људског организма заступљено је у костима, али ови елементи имају и друге важне функције у организму. Највећи део преостале количине калцијума налази се у плазми. Иако је количина калцијума у плазми релативно мала у односу на његову количину у костима, ипак је јако важна за регулацију великог броја активности. структурна (саставни је део кости, хрскавице, зубне глеђи), ензимска (коензим-фактора коагулације крви), неуромускуларна (контролише ексцитабилност, иницира котракције, ослобађа неуротрансмитере), хормонска (функција интрацелуларног секундарног гласника).

Неоргански фосфат (PO_4^-)

Фосфор је уз калцијум важан за изградњу костију, као и у активацији многих метаболичких путева. Његова концентрација у серуму је под директним утицајем паратиреоидних жлезда, исхране, апсорпције у органима за варење, функције бубрега и метаболизма костију.

Фосфор се, осим у коштаном ткиву, налази и у плазми, у облику органског и неорганског фосфата, у концентрацији 1,4-2,1 mmol/L у деце. Има га и у ћелијама. У ћелијама се фосфор налази у облику слободног фосфатног јона и у саставу нуклеинских киселина, нуклеотида, фосфолипида и других једињења. Фосфор има значајну улогу у процесу окоштавања, саставни је део нуклеинских киселина, нуклеотида, макроенергетских једињења (аденозин трифосфат - АТФ, гуанозин трифосфат - ГТФ), која учествују у депоновању и преносу енергије, учествује у реакцијама фосфорилације. Саставни је део коензима витаминске природе, главни анјон интрацелуларне течности, улази у састав фосфатног пуфера.

Одређивање концентрације аорганског фосфата у серуму је важан показатељ коштане изградње, односно разградње.

Поремећај метаболизма фосфата се огледа у смањењу или повећању концентрације фосфата, што доводи до хипофосфатемије или хиперфосфатемије.

Хипофосфатемија представља концентрацију неорганиског фосфата у серуму испод доње границе референтног интервала који је обично $< 0,81 \text{ mmol/L}$, а јавља се најчешће у хоспитализованих болесника (око 2%) (Brunelli and Goldfarb, 2007). Код пацијената са примарним или секундарним хиперпаратиреоидизмом, долази до повећања секреције РТН, што смањује способност бубрега да задржава фосфате и резултује губитком фосфата (Мое, 2008).

Повишене вредности фосфора у серуму налазимо код Пецетове болести, неких малигних обољења и код пацијената код којих зарастају кости. Повишене вредности се јављају и код инсуфицијенције бубрега, хипопаратиреозе и хипервитаминозе витамина Д, као и услед узимања хране са много калцијума у детињству (Мое, 2008).

Алкална фосфатаза (ALP)

Алкална фосфатаза (ALP) је неспецифична фосфомоноестераза која у базној средини уз учешће молекула воде разлаже моноестре фосфорне киселине, уз ослобађање неорганиског фосфата. Серум, односно крвна плазма здравих особа углавном садржи ALP која припада ткивно неспецифичном L/K/B (Liver/kidney/bone) типу, а потиче из јетре и кости. Ензим из јетре чини 60% активности ALP у серуму здравих особа (Кораћевић, 2000). Алкална фосфатаза у серуму здравих одраслих особа углавном потиче из јетре, а у серуму деце и из костију.

Током раста и развоја, долази до интензивних промена у организму, које су последица значајних хормонских промена већег броја хормона, који својим деловањем на циљна ткива и органе и међусобним интеракцијама условљавају мноштво биохуморалних измена, стварајући својеврстан проблем у интерпретацији биохемијских резултата у педијатријској популацији. Код деце у развоју, вредност овог параметра је повишена.

Најзначајније промене су интензиван метаболички обрт калцијума и фосфора у смислу њихове мобилизације и депоновања у коштаном ткиву, уз измене активности алкалне фосфатазе као последице изражене остеобластне активности (De Kievet, et al. 1986).

Паратиреоидни хормон (РТН)

Паратиреоидни хормон (РТН) обезбеђује контролу екстрацелуларне концентрације јона калцијума и фосфата, тако што регулише реапсорпцију на нивоу

црева, екскрецију путем бубрега и размену ових јона између екстрацелуларне течности и кости.

Деловање РТН на кости се одвија на два начина. Први начин је јако брз, одвија се за неколико минута и повећава се прогресивно за неколико сати, а последица је активације већ присутних остеоцита који изазивају апсорпцију калцијума и фосфата. Друга фаза је много спорија. Тада долази до пролиферације остеокласта, при чему долази до повећане остеокластне ресорпције саме кости, а не само апсорпција соли калцијум-фосфата. Ефекат се постиже тек након неколико дана, чак и недеља.

Чак и најмање снижење концентрације јона калцијума у екстраћелијској течности, у току неколико минута, доводе до повећане секреције паратиреоидних жлезда. У случајевима када је ниска концентрација калцијума дуже испољена, жлезде хипертрофишу, некад и петоструко, и више. То је случај код рахитиса, иако је ниво калцијума мало снижен. До хипертрофије жлезда долази и у периоду трудноће, а у току лактације се паратиреоидне жлезде јако повећавају (хипертрофишу), јер се у овом стадијуму калцијум користи за стварање млека.

Величина паратиреоидних жлезда се смањује у случајевима када се исхраном уноси превише калцијума, витамина Д и када је апсорпција костију изазвана неким другим факторима, а не РТН (као што су обољења костију).

Иако је доња граница 25(OH)D у серуму која указује на дефицит (недостатак) витамина Д 10 ng/ml, као што је доказано од многобројних аутора (Holick, AAP, IOM, SZO), постоје јаки докази да услед концентрације 25(OH)D у серуму испод 20 ng/ml долази до повећања концентрације РТН у серуму, секундарног хиперпаратиреоидизма (Holick, 2002; Malabanan, et al. 1998).

Самим тим се доноси закључак да је витамин Д у организму у концентрацији 25(OH)D < 20 ng/ml недовољан, односно показује мањак у организму. У овим случајевима клинички знаци су изузетно суптилни или неспецифични. Када су концентрације витамина Д у серуму смањене, долази до смањене ефикасности интестиналне апсорпције калцијума, и последичног повећаног лучења РТН. Паратиреоидни хормон (РТН) подстиче бубреге да појачано производе 1,25(OH)2D и на тај начин се повећава реапсорпција калцијума из костију. Повећање броја остеокласта и њихове активности могу у деце да доводе до погоршања остеомалације и остеопорозе.

Давање малих количина витамина Д помаже у калцификацији кости. Он повећава апсорпцију калцијума и фосфата из црева. И у случајевима кад оваквог повећања апсорпције нема, он убрзава минерализацију кости. Вероватно и овде

значајну улогу има 1,25(OH)2D подстичући транспорт калцијумових јона кроз ћелијске мембране. Сада се овај процес одвија у супротном смеру, кроз мембране остеобласта и остеоцита.

Тренутне смернице користе различите дефиниције недостатка витамина Д на основу серумског 25(OH)D, што знатно компликује клиничку одлуку о дозама витамина Д у превенцији и лечењу. Студија у априлу 2013. (Atapattu, et al. 2013) испитивала је природни однос између серумског 25(OH)D, паратиреоидног хормона (PTH), калцијума, фосфата и алкалне фосфатазе код деце. Испитивано је 214 деце, а код 17 деце је радиолошки потврђен рахитис услед недостатка витамина Д. Упоредивана је вредност 25(OH)D у серуму у деце са променама у костима. Најбоља минерализација је утврђена у деце са нивоом 25(OH)D већим од 13 (12-17 ng/ml). Деца са знацима рахитиса на костима су сва имала вредност 25(OH)D < 13 ng/ml, а већина је имала вредност PTH > 50 pg/ml. Из ове студије закључено је да је недостатак витамина Д на бази PTH најбоље дефинисан нивоом 25(OH)D < 13 ng/ml. Зато, смањено снабдевање калцијумом често коегзистира са недостатком витамина Д и може да изазове нутритивни рахитис, праг за ефекат на скелет витамина Д не треба да се заснива искључиво на нивоу 25(OH)D у серуму. Код деце, неколико студија је такође показало инверзни однос између 25(OH)D и PTH (Gordon, et al. 2004; Outila, et al. 2001; Guillemant, et al. 1995; Guillemant, et al. 1999; El-Hajj Fuleihan, et al. 2001; Hill, et al. 2010; Marwaha, et al. 2005; Hill, et al. 2010). Међутим, нема јасан консензус за дефинисање недостатка витамина Д на основу ових студија. Зато, задатак следећих истраживања треба да утврди ниво 25(OH)D у серуму при којој PTH и остали биохемијски маркери почињу да нарушавају минерализацију костију. Нивои калцијума < 2,2 mmol/L, били су повезани са ниским вредностима 25(OH)D у серуму и повећаним нивоом PTH (p < 0.001). Слично томе, ниво фосфата < 1,1 mmol/L био је повезан са ниским вредностима Ca (p < 0.001), фосфата (p = 0,004), а високи нивои ALP (p < 0,001).

У највећој педијатријској студији до данас (Marwaha, et al. 2005), вредност PTH у серуму почела је да расте при нивоу 25(OH)D < 25 nmol/L (< 10 ng/ml).

Добро је познато да у витамин Д дефицитарном рахитису се може наћи недостатак калцијума (Ca) са нормалним вредностима витамина Д у серуму на једном крају спектра и нормалан витамин Д са нормалним уносом калцијума, на другом крају (DeLucia, et al. 2003; Thacher, et al. 2006).

Самим тим се закључује да праг за рахитис не може да се заснива на изолованим вредностима 25(OH)D у серуму.

За разлику од нивоа PTH, ниво Ca, фосфата, а нарочито ALP варирају у зависности од узраста и процеса раста (Navoda, et al. 2013).

Токсична дејства при прекомерном уносу витамина Д

При суплементацији витамина Д, а у узрасту одојчета и мале деце, профилактичке дозе, односно прекомеран дневни унос витамина Д, може да делује токсично и да проузрокује хиперкалциемију, хиперфосфатемију, прекомерну супресију лучења ПТХ, екстраскелетне калцификације (бубрези, миокард, залисци, зид крвних судова). У тим случајевима јављају се симптоми, као што су: мука, повраћање, губитак апетита, констипација, општа слабост и губитак телесне тежине, анорексија, ментални поремећаји, конфузија, срчана аритмија. Знаци интоксикације се испољавају после неколико месеци (ређе неколико недеља) давања великих количина витамина Д, од 40000 до преко 300000 јединица дневно. Некад се и после мање дозе јаве знаци интоксикације. У болесника се јављају хиперкалциемија и хиперкалциурија, затим полиурија, и коначно ренална инсуфицијенција. Може настати и нефрокалциноза и калцификација меких ткива (Schwartz, 1989).

Штетне последице у случајевима повишених вредности витамина Д у крви су ретке, осим када вредности серумског 25(OH)D постају веома повишене (>100 ng/ml) и када особе уносе велике дозе суплемента витамина Д (Misra, et al. 2008). Институт за медицину (ИОМ) сматра да је подношљив највиши дневни унос витамина Д од 2500 IJ (63 µg) за децу узраста од 1-3 године, 3000 IJ (75 µg) децу узраста од 4-8 година, а 4000 IJ (100 µg) за децу између 14 и 18 година (Ross, 2011).

Ендокрино друштво сматра да је највиши дневни унос 4000 IJ (100 µg) у свим старосним групама у детињству (Holick, et al. 2011; Harel, et al. 2013).

Да би се избегла штетна дејства при примени високих доза витамина Д, неопходно је свака 2-3 месеца пратити ниво калцијума и фосфата у серуму. Терапију треба прекинути ако је ниво калцијума > 2,54 mmol/L, и фосфата > 1,49 mmol/L (Petronijević, 2009; Holick, 2004; Garicion, et al. 2002; Lambert, et al. 2002).

Токсична доза витамина Д у серуму дефинисана је као концентрација 25(OH)D \geq 375 nmol/L, или 150 ng/ml, код деце је ретка. Мерење нивоа 25(OH)D у серуму довољно је радити на шест месеци (Vogiatzi, et al. 2014).

Интеракције са лековима

Многи лекови, као што су: антиепилептици, антациди, лекови који снижавају холестерол у крви, кортикостероиди и антикоагуланси могу да умање апсорпцију, синтезу и активност витамина Д, док витамин Д₃ може да смањи ефикасност антагониста калцијума (Lips, 2006; Holick, 2005; Holick, 2004).

Витамин Д дефицијенција и гојазност у деце

Гојазност деце је један од главних глобалних проблема у свету. Систематска анализа 1769 извештаја, који представљају 188 земаља, открива, да је учесталост деце са прекомерном тежином и гојазне деце порастао за око 50% у задње три деценије (Fleming, et al. 2014).

Процењује се да је око 43 милиона деце у свету гојазно, а 92 милиона деце су у ризику од вишка килограма. Ако се овај тренд настави, предвиђа се да ће у свету бити до 60 милиона гојазне деце до 2020. године (Wang and Lim, 2012).

Гојазност подразумева пораст телесне масе изнад арбитрано утврђене вредности која узима у обзир пол, хронолошки узраст и телесну висину детета, а који је условљен прекомерним накопљањем масног ткива у организму.

Недостатак витамина Д и гојазност у детињству су класификовани као епидемија широм света. И једна и друга болест имају неке заједничке факторе ризика, укључујући лошу исхрану и неактивност.

Клиничке студије показују да су статус витамина Д у организму обрнуто сразмерне са количином масног ткива у организму.

Још увек није доказано да ли недостатак витамина Д доводи до гојазности, или је последица гојазности. Самим тим још увек није јасна интеракција између вишка масног ткива и активности витамина Д.

Ефекти смањеног нивоа витамина Д и гојазности у детињству имају негативан утицај на целокупно здравље, укључујући инсулинску резистенцију, запаљења и отежану минерализацију кости, као и повећан ризик од каснијег јављања дијабетеса тип 2, кардиоваскуларних болести и остеопорозе.

Учесталост хиповитаминозе витамина Д код деце и адолесцената у свету је велика, и највише се односи на гојазну децу. Код деце са нормалном тежином учесталост је 21%, код деце са вишком килограма 29%, гојазне 34%, и озбиљно гојазне 49% (Turer, et al. 2013).

Подаци из студије рађене током десет година на 1226 испитаника показала су да су шансе за добијање више од 3,7 кг (на 75. перцентилу) између две контроле код оних са концентрацијама 25(OH)D у серуму <17 ng/ml 2,37 пута веће од оних са већом концентрацијом 25(OH)D у серуму (Gonzales, et al. 2013).

Лонгитудуналном студијом деце у бразилском Амазону нађен је ефекат гена за гојазност (FTO rs9939609) који је израженији код деце са недовољним статусом витамина Д (Lourenco, et al. 2014).

Недавно спроведена двосмерна Менделиан рандомизациона анализа више скупина, у које је било укључено више од 42000 особа, дала је доказе о гојазности као фактору који узрокује недостатак витамина Д, али не и обрнуто (Vimalleswaran, et al. 2013). Ова анализа је показала, да је свако повећање од 10% индекса телесне масе (BMI), довело до смањења од 4,2% концентрације 25(OH)D у серуму (Vimalleswaran, et al. 2013).

Укупна маса телесне масти код гојазне деце која се налазе на ($BMI \geq P_{85}$), и у групама истог узраста, је више од три пута већа (Mei, et al. 2002).

Масно ткиво, у коме се складишти вишак масти, некада се сматрало инертним, док се сада зна да оно представља важан метаболички ендокрини орган (Mutt, et al. 2014). Оно лучи више од 260 различитих протеина/пептида (адипокини, хемокини, цитокини) и представља главног учесника у гликорегулацији.

Ипак, специфична функција витамина Д у адипогенези остаје у великој мери нејасна, често контрадикторна са студијама које објашњавају како стимулацију, тако и инхибицију адипогенезе (Mutt, et al. 2014).

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви истраживања су:

1. Утврдити учесталост дефицијенције и инсуфицијенције витамина Д у испитиване одојчади и мале деце.
2. Испитати корелацију витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције између одојчади и мале деце
3. Испитати повезаност вредности витамина Д у одојчади и мале деце и клиничких знакова који указују на недостатак витамина Д
4. Утврдити да ли постоји корелација концентрације 25(OH)D у серуму и боје коже испитиване одојчади и мале деце
5. Испитати повезаност концентрације 25(OH)Dу серуму и суплементације витамина Д у испитиване одојчади
6. Испитати утицај врсте млечне исхране на вредности витамина Д испитиване одојчади и мале деце узраста до 24 месеца
7. Испитати повезаност између витамин Д дефицијенције и анемије, и утврдити да ли постоји повезаност између 25(OH)D статуса и концентрације хемоглобина (Hb) у испитиване одојчади и мале деце
8. Испитати корелацију концентрације 25(OH)D и концентрације укупног калцијума у серуму испитиване одојчади и мале деце
9. Испитати корелацију концентрације 25(OH)D и вредности неорганског фосфата у серуму испитиване одојчади и мале деце
10. Испитати корелацију концентрације 25(OH)D и концентрације алкалне фосфатазе (ALP) у серуму испитиване одојчади и мале деце
11. Испитати корелацију концентрације 25(OH)D и концентрације PTH у серуму испитиване одојчади и мале деце
12. Утврдити који су најбољи индиректни показатељи системског ефекта витамин Д дефицијенције (ВДД)

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

Истраживање представља проспективну клиничку студију. Због сезонске варијације статуса витамина Д, испитивања су рађена током јесени, у зимским и пролећним месецима, који су дефинисани, од 1. септембра до 31. маја, у периоду од 2013. - 2015. године. Испитивање је обављено на педијатријском одељењу болнице „Краљ Милутин” у Лапљем Селу.

Студијом је обухваћено 150 деце узраста од навршених месец дана до 36 месеци живота. Испитаници су подељени на испитивану групу одојчади, од једног месеца до 12 месеци живота, и групу мале деце, узраста од 13 до 36 месеци живота.

У току испитивања користили смо анкетни лист, који је у сарадњи са родитељима попуњаван од стране лекара.

Узимањем анамнестичких података од родитеља деце, добили смо податке о узрасту детета, порођајној маси, и сезони (месецу) када је дете рођено. При прегледу је мерена телесна маса и телесна висина, који су нам били важни како би проценили стање ухрањености испитиване одојчади и мале деце. Родитељима је постављано питање о времену (изражено у минутима) током сунчаних дана када је кожа детета излагана сунцу. У анкети су заступљена и питања о врсти млечне (подој, стандардне млечне формуле, млека обогаћена витамином Д, кравље млеко) и немлечне исхране у првој години живота, дужини дојења, дохрани у првој години, а нарочито о уносу хране богате витамином Д.

Узимањем података о врсти млечне и немлечне исхране у узрасту од 13 до 36 месеци живота (мала деца), интересовало нас је, да ли деца узимају довољне количине млека и млечних производа, као и храну богату калцијумом. Постављана су питања и о уносу хране богате витамином Д, као што су: риба (лосос, туна, скуша), месо, цигерица, жуманац.

Значајни податак је смо добијали постављањем питања да ли је дете у току одојачког периода добијало витамин Д као суплемент, коју врсти капи, у којој количини, и на који начин. На тај начин смо одређивали да ли је профилакса витамином Д била адекватна, односно неадекватна. Под термином адекватне профилаксе суплемента витамина Д, подразумевали смо адекватну количину унетог витамина Д током дана (400 IU/дан), свакодневно узимање профилактичке дозе

витамина Д до краја прве године живота, као и примена капи витамина Д директно у уста деце, или кашичицом са мало течности.

Анамнестичким испитивањем родитеља добијали смо податак, да ли су деца рођена у зимским месецима добијала профилактичне дозе витамина Д и у зимским месецима у другој и трећој години живота.

У току испитивања важно нам је било да ли деца болују од неке придружене болести која би утицала на ниво витамина Д у серуму (бронхоопструкција, атопијски дерматитис, астма, обољења бубрега (нефротски синдром), интолеранција на протеине крављег млека и др.

Водили смо рачуна о евентуалном узимању лекова који би директно утицали на вредност витамина Д у серуму.

У току испитивања обратили смо пажњу на боју коже испитиване деце.

Испитивањем родитеља добили смо одговор на питања да ли у испитиване деце постоје клинички знаци који би указивали на недостатак витамина Д. Уједно је вршен клинички преглед испитиване деце.

Стандардним антропометријским мерењем добили смо податке о телесној тежини и дужини/висини детета. Добијене вредности смо упоређивали са стандардним вредностима за узраст и пол. Одојчад и малу децу са телесном тежином при прегледу $\geq P_{95}$, сврстали смо у групу гојазне деце, док су одојчад и мала деца са телесном тежином $< P_3$, сврставана у групу потхрањене (хипотрофичне) деце.

У делу анкетног листа мајкама су постављена питања у вези са уносом мултивитамина, као и о количини унетог млека и/или млечних производа (јогурт, сир) током трудноће. Суплементација мултивитаминским препаратима који садрже 100-200 IU витамина Д, сматрана је минималном стандардном дозом.

Конзумирање 200 ml млека или његовог еквивалента млечних производа током дана, најмање 4-5 дана у недељи, сматран је као "довољан", док је унос млека и млечних производа 3 пута недељно или ређе прихваћен као "недовољан".

Лабораторијске анализе

Свим испитаницима урађена су хематолошка испитивања - комплетна крвна слика (ККС), као и биохемијске претраге: уреа, креатинин, укупни протеини, албумини, калцијум, фосфор, алкална фосфатаза, паратиреоидни хормон и 25-хидроксихолекалциферол (25(OH)D).

Хематолошка испитивања

Вредности хемоглобина, хематокрита и еритроцита одређиване су из капиларне крви.

Одређивање броја еритроцита вршено је у Неубауеровој комори. Број еритроцита смо изражавали бројем еритроцита у једном литру (бр x $10^{12}/L$). Нормалне вредности у деце су од 3,7-5,8 x $10^{12}/L$.

Хемоглобин је одређиван фотометријски-колориметријским тестом, по Hemoglobin Cianid Metodi. Нормалне вредности хемоглобина у одојчади су од 105 до 150 g/L, за мало дете од 110 до 140 g/L.

Хематокритна вредност = MCV (fl) x број еритроцита ($10^{12}/L$). Нормалне вредности у деце су од 0,33-0,43 (33-43%).

Биохемијска испитивања

Од биохемијских анализа одређивани су: уреа, креатинин, укупни протеини, албумини, калцијум, фосфор, алкална фосфатаза, паратироидни хормон и 25 хидрокси холекалциферол (25(OH)D).

Серумска уреа је одређивана GLDH методом. Нормалне вредности у деце: 1,7 - 8,3 mmol/L.

Серумски креатинин је одређиван методом по Jaffeu. Нормалне вредности у деце: 44 - 97 $\mu\text{mol}/L$.

Серумски укупни протеини одређивани су фотометријски - колориметријским тестом, биуретском методом. Нормалне вредности у деце: 65 - 83 g/L.

Серумски албумини одређивани су фотоколориметријским тестом BCG (Brom - krezol - green) методом. Нормалне вредности у деце: 38 - 51 g/L.

Укупни серумски калцијум је одређиван по методи таложења по Van Slykeu i Sendroy -u. Нормалне вредности у деце: 1,90 - 2,55 mmol/L.

Серумски фосфор је одређиван фотометријским UV тестом. Нормалне вредности у деце: 1,30 - 2,26 mmol/L.

Серумска алкална фосфатаза одређивана колориметријским тестом (AMP Buffer, IFCC - metoda). Нормалне вредности у деце су до 644 U/L.

Паратироидни хормон у серуму одређиван је електрохемилуминисцентним тестом "ECLIA". Просечан ниво PTH у серуму износи од 5-55 pg/ml. Према упутству произвођача узорак серума је стабилан 8 сати на 15-25°C, 2 дана на 2- 8 °C или 6 месеци на -20 °C, о чему смо водили рачуна.

25-хидроксиколекалциферол (25(OH)D) је одређиван на аутоматском анализатору COBAS електрохемилуминисцентним тестом "ECLIA". Препоручене нормалне вредности 25(OH)D у серуму износе изнад 30 ng/ml, односно изнад 75 pmol/L.

Статистичке анализе

Статистичка обрада података рађена је на персоналном рачунару у софтверском окружењу "MedCalc® Version 9.2.0.1".

Од параметара дескриптивне статистике одређивани су: средња вредност (X), стандардна грешка (SE), минимална и максимална вредност..

У зависности од природе испитиваних варијабли, за компарацију података коришћени су: χ^2 -тест и корелација.

Подаци су приказани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Истраживањем је обухваћено укупно 150 испитаника. Испитаници су подељени у две групе. Групу одојчади, узраста од месец дана до 12 месеца, сачињавало је 73 (49%) испитаника. У групи мале деце узраста од 13 до 36 месеци било је 77 (51%) испитаника (графикон бр.1).

Графикон бр. 1 Структура испитанка према узрасту



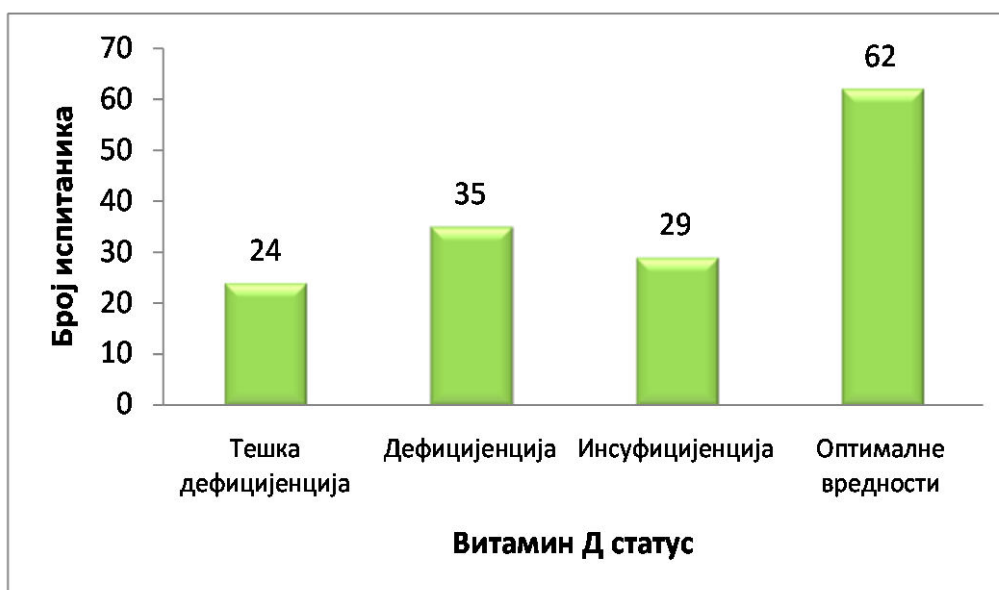
Графикон бр. 2 Расподела испитаника према полу



Графикон бр.2 показује дистрибуцију свих испитаника према полу. У групи испитиване одојчади, 36 одојчади је мушког пола, док је 37 одојчади женског пола.

У групи испитаника у узрасту малог детета, 37 испитаника је мушког пола и 40 испитаника женског пола.

Графикон бр. 3 *Расподела испитаника према статусу витамина Д*



На графикону бр. 3 приказана је расподела испитиване одојчади и мале деце према концентрацији 25 (ОН)D у серуму. Од укупно 150 (100%) испитаника, 24 је имало тешку дефицијенцију витамина Д, 35 дефицијенцију, 29 инсуфицијенцију, док је 62 имало оптималне вредности витамина Д у серуму.

Табела бр. 3 *Структура испитиване одојчади и мале деце према статусу витамина Д*

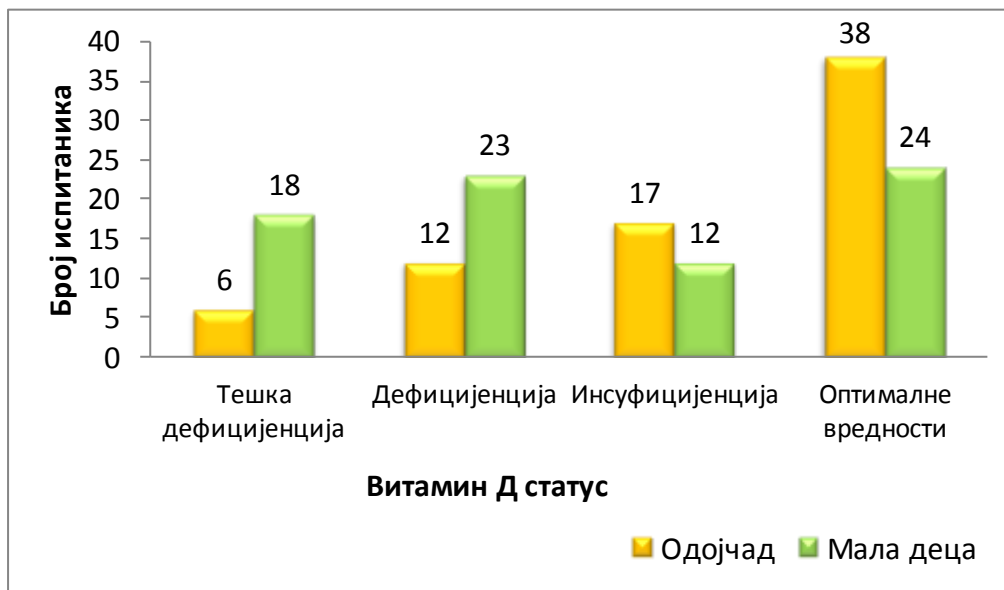
Витамин Д статус	Сви испитаници	
	N	%
Тешка дефицијенција	24	16
Дефицијенција	35	23
Инсуфицијенција	29	19
ВДД	88	58
Оптималне вредности	62	42
УКУПНО	150	100

На табели бр. 3 приказана је структура испитиване одојчади и мале деце према концентрацији 25 (ОН)D у серуму. Од укупног броја испитаника, 24 (16%) деце је имало тешку дефицијенцију витамина Д (концентрација 25(ОН)D<10 ng/ml), 35 (23%) је имало дефицијенцију витамина Д (концентрација 25(ОН)D<20 ng/ml), 29 (19%) је

имало инсуфицијенцију (субоптималне вредности витамина Д) (концентрација 25(OH)D<30 ng/ml), док је 62 (42%) испитиване одојчади и мале деце имало оптималне вредности витамина Д (концентрација 25(OH)D>30 ng/ml).

У току нашег истраживања, утврђено је да је дефицит витамина Д (ВДД) имало чак 58% испитиване одојчади и мале деце.

Графикон бр. 4 Структура испитиване одојчади и мале деце према статусу витамина Д



На графикону бр. 4 је приказана расподела испитиване одојчади и мале деце према статусу витамина Д. На графикону је јасно видљиво да је тешка дефицијенција и инсуфицијенција витамина Д била више заступљена у групи мале деце, док је инсуфицијенција била заступљена нешто више у групи одојчади. Оптимална вредност витамина Д је била више заступљена у групи одојчади.

На табели бр. 7 уочавамо да је тешку дефицијенцију витамина Д имало 8%, дефицијенцију 17%, инсуфицијенцију 23% испитиване одојчади. ВДД је била присутна у 48% испитиване одојчади.

Тешку дефицијенцију витамина Д је имало 23%, дефицијенцију 30%, инсуфицијенцију 16% испитиване мале деце. ВДД је била присутна у 69% испитиване мале деце (табела бр. 4).

Табела бр. 4 Структура испитиване одојчади и мале деце према статусу витамина Д

Витамин Д статус ($p = 0,0039$)	Одојчад		Мала деца	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	6	8	18	23
Дефицијенција	12	17	23	30
Инсуфицијенција	17	23	12	16
ВДД	35	48	53	69
Оптималне вредности	38	52	24	31
УКУПНО	73	100	77	100

Статистичком обрадом добијених података (Fisher-ov test) утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у учесталости дефицијенције и инсуфицијенције витамина Д између групе одојчади и мале деце ($p=0,0039$).

На табели бр. 5а, 5б и 5ц приказане су средње вредности витамина Д и испитиваних хематолошких и биохемијских параметара у одојчади и мале деце. Средња вредност концентрације 25(OH)D у испитиване одојчади износила је 33,072 ng/ml, док је у узрасту мале деце она износила 22,1 ng/ml.

Табела бр. 5а Средње вредности, стандардна грешка, најмања и највећа утврђена концентрација хематолишких и биохемијских параметара код свих испитаника

	Сред. вредност	Станд. грешка	Минимум	Максимум
Витамин Д	27,441	1,3647	3,000	70,000
Паратхормон	30,954	2,1274	4,580	186,70
Хемоглобин	110,687	0,9846	68,000	143,000
Хематокрит	0,335	0,0026	0,240	0,410
Калцијум	2,241	0,0222	0,950	2,900
Фосфати (неоргански)	1,679	0,0228	0,980	2,900
Алкална фосфатаза	449,633	20,1939	198,000	2133,000
Укупни протеини	74,981	0,4979	41,000	88,000
Албумини	46,100	0,3518	28,000	58,000

Табела бр. 5б Средње вредности, стандардна грешка, најмања и највећа утврђена концентрација хематолишких и биохемијских параметара у испитиване одојчади

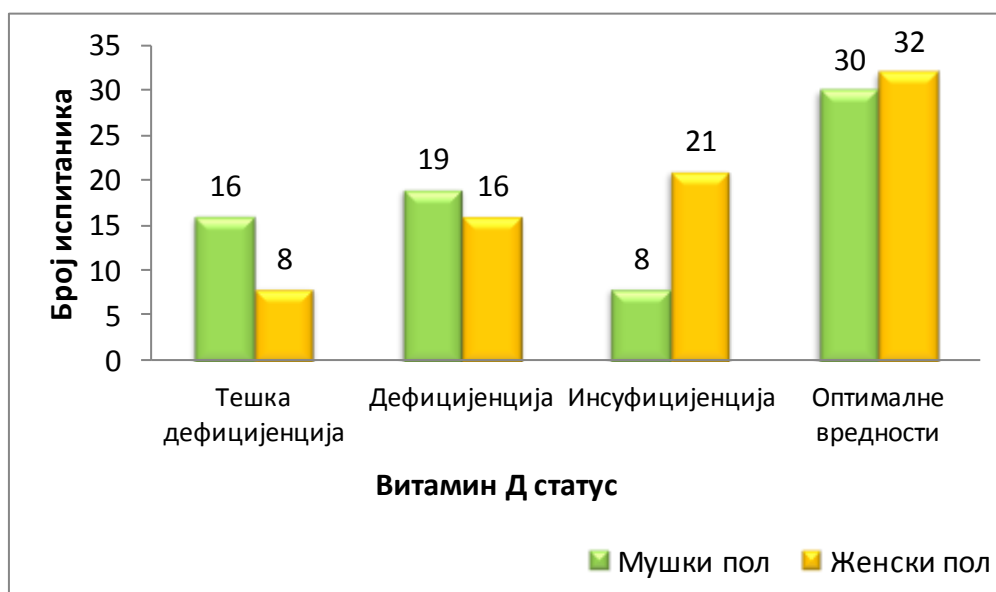
	Сред. вредност	Станд. грешка	Минимум	Максимум
Витамин Д	33,072	1,9785	3,000	70,000
Паратхормон	25,096	3,0075	4,580	156,340
Хемоглобин	109,740	1,2603	81,000	186,70
Хематокрит	0,331	0,0034	0,280	0,410
Калцијум	2,283	0,0224	1,900	2,800
Фосфати (неоргански)	1,703	0,0300	0,980	2,490
Алкална фосфатаза	472,438	21,5242	227,000	1132,000
Укупни протеини	74,233	0,7110	41,000	87,000
Албумини	46,370	0,5174	28,000	58,000

Табела бр. 5ц Средње вредности, стандардна грешка, најмања и највећа утврђена концентрација хематолишких и биохемијских параметара у испитиване мале деце

	Сред. вредност	Станд. грешка	Минимум	Максимум
Витамин Д	22,103	1,6812	3,000	70,000
Паратхормон	36,507	2,9537	6,32	180,19
Хемоглобин	111,584	1,5013	68,000	143,000
Хематокрит	0,339	0,0038	0,240	0,400
Калцијум	2,202	0,0372	0,950	2,900
Фосфати (неоргански)	1,657	0,0340	0,980	2,900
Алкална фосфатаза	428,013	33,5962	198,000	2133,000
Укупни протеини	75,690	0,6922	61,000	88,000
Албумини	45,844	0,4800	32,000	54,000

На графикону бр. 5 приказан је витамин Д статус испитиване одојчади и мале деце у односу на пол. Уочавамо, да је у групи испитиване одојчади и мале деце, тешка дефицијенција и инсуфицијенција витамина Д била заступљенија у деце мушког пола, док је инсуфицијенцију и оптималну вредност витамина Д имало више деце женског пола.

Графикон бр. 5 Витамин Д статус испитиване одојчади и мале деце у односу на пол



Табела бр. 6 Витамин Д статус свих испитаника у односу на пол

Витамин Д статус ($p = 0,0333$)	Мушки		Женски	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	16	22	8	10
Дефицијенција	19	26	16	21
Инсуфицијенција	8	11	21	27
ВДД	43	59	45	58
Оптималне вредности	30	41	32	42
УКУПНО	73	100	77	100

На табели бр. 6 уочавамо, да је у групи испитиване одојчади и мале деце, 22% испитаника мушког пола имало тешку дефицијенцију, 26% дефицијенцију, 11% инсуфицијенцију витамина Д (59% испитиване мушке деце је имало ВДД).

У групи испитиване одојчади и мале деце женског пола, учесталост тешке дефицијенције је била 10%, дефицијенције 21% и инсуфицијенције витамина Д 27% (58% испитиване женске деце је имало ВДД).

Табела бр. 7 Витамин Д статус испитиване одојчади у односу на пол

Витамин Д статус ($p = 0,2483$)	Мушки		Женски	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	5	14	1	3
Дефицијенција	6	16	6	16
Инсуфицијенција	6	17	11	30
ВДД	17	47	18	49
Оптималне вредности	19	53	19	51
УКУПНО	36	100	37	100

Табела бр. 8 Витамин Д статус испитиване мале деце у односу на пол

Витамин Д статус ($p = 0,0831$)	Мушки		Женски	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	11	30	7	17
Дефицијенција	13	35	10	25
Инсуфицијенција	2	5	10	25
ВДД	26	70	27	67
Оптималне вредности	11	30	13	33
УКУПНО	37	100	40	100

Иако је тестирањем утврђено да постоји статистички значајна разлика у концентрацији 25(OH(D) у зависности од пола испитаника ($p=0,03$), она варира између категорија дефицијенције витамина Д, у одојчади ($p=0,25$), у мале деце ($p=0,08$), тако да је најисправнији закључак, да нема статистички значајне разлике у концентрацији 25(OH(D) у зависности од пола испитаника (табела бр. 6, 7 и 8).

Насупрот подацима из литературе који указују на чешћи дефицит витамина Д у женске деце, током наших испитивања нисмо утврдили статистички значајну разлику у учесталости витамин Д дефицијенције између испитиване одојчади и мале деце у односу на пол. Напомињено да је студија рађена на малом броју испитаника који су дошли на контролни преглед и да не представља популациону студију.

На табели бр. 9 видимо да је витамин Д дефицијенција (ВДД) имало 40% одојчади која су добијала адекватну профилаксу витамина Д, и 72% одојчади са неадекватном профилаксом витамина Д. Ниједно одојче које је добијало адекватну суплементацију витамина Д у првој години живота није имало тежак дефицит витамина Д.

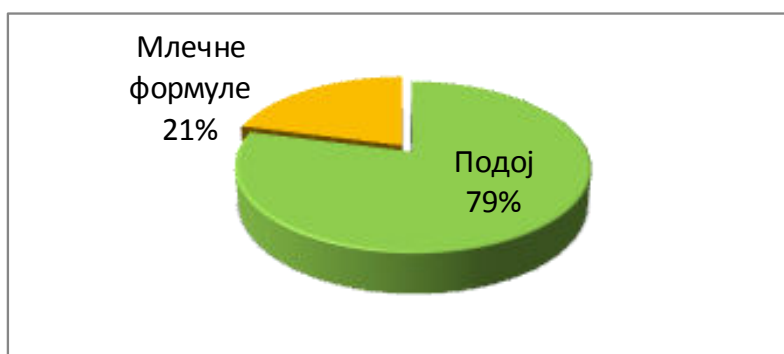
Табела бр. 9 *Витамин Д статус у испитиване одојчади у односу на суплементацију витамина Д*

Витамин Д статус ($p = 0,0001$)	Адекват.		Неадекват.	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	0	0	6	33
Дефицијенција	9	16	3	17
Инсуфицијенција	13	24	4	22
ВДД	22	40	13	72
Оптималне вредности	33	60	5	28
УКУПНО	55	100	18	100

Између групе одојчади са адекватном и неадекватном профилаксом витамина Д у првој години живота утврђена је статистички значајна разлика у учесталости витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције ($p=0,0001$).

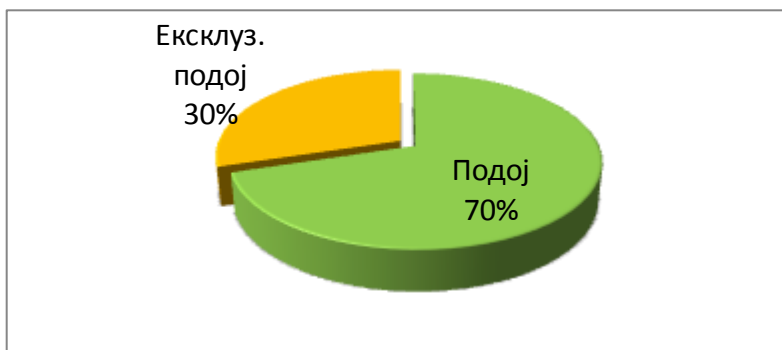
На основу наших резултата, подаци о већој учесталости витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције у одојчади са неадекватном суплементацијом витамина Д, поклапају се са резултатима многобројних истраживања, у којима недовољна, или неадекватна суплементација витамина Д у првој години живота, представља један од главних фактора недостатка витамина Д у деце.

Графикон бр. 6 *Структура врсте млечне исхране испитиване одојчади и мале деце узраста до 24 месеца (подој и млечне формуле)*



На графикону бр. 6 је приказана структура врсте млечне исхране у деце од месец дана до навршених 24 месеца живота. Примећујемо да је од 119 (100%) испитиване одојчади и мале деце узраста до 24 месеца живота, 94 (79%) деце било на подоју, док је мањи проценат, само 25 (21%) испитаника добијало млечне формуле.

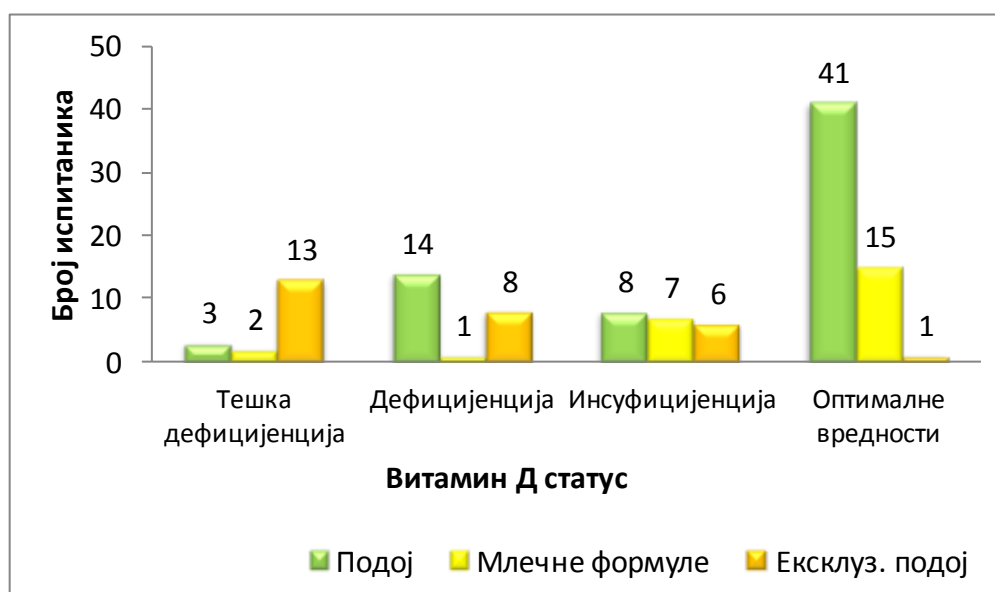
Графикон бр. 7 Структура врсте млечне исхране испитиване одојчади и мале деце узраста до 24 месеца у односу на подој(подој и ексклузивни подој)



У групи деце која су била на подоју издвојили смо две групе. У прву групу сврстана су деца која су била на подоју, и која су добијала адекватну допунску исхрану, 66 (70%). У другу групу сврстана су одојчад и мала деца узраста до 24 месеца која била на ексклузивном подоју (уз неадекватну допунску исхрану) или продуженом подоју, 28 (30%), што је приказано на графикону бр. 7.

Резултати испитивања статуса витамина Д у односу на врсту млечне исхране приказани су на графикону бр. 8. Тешка дефицијенција витамина Д је била најзаступљенија у деце на ексклузивном подоју. Дефицијенција витамина Д је у била заступљена у деце која су била на подоју и ексклузивном или продуженом подоју, док је само један испитаник који је добијао млечну формулу, имао дефицијенцију витамина Д. Инсуфицијенција витамина Д је била приближно заступљена у све три групе испитаника у односу на врсту млечне исхране. Један испитаник који је био на ексклузивном подоју је имао оптималну концентрацију витамина Д у серуму.

Графикон бр. 8 Витамин Д статус у одојчади и мале деце узраста до 24 месеца у односу на врсту млечне исхране



Табела бр. 10 Дистрибуција испитаника према статусу витамина Д у односу на врсту млечне исхране (подој и вештачку исхрану (млечне формуле))

Витамин Д статус ($p = 0,0921$)	Подој		Формуле	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	3	5	2	8
Дефицијенција	14	21	1	4
Инсуфицијенција	8	12	7	28
ВДД	25	38	10	40
Оптималне вредности	41	62	15	60
УКУПНО	66	100	25	100

Резултати статистичке анализе ($p=0,09$) показују да не постоји статистички значајна разлика у статусу витамина Д између деце на подоју и деце која су добијала млечне формуле (табела бр. 10).

Табела бр. 11 Дистрибуција испитаника према статусу витамина Д у односу на врсту млечне исхране (подој и ексклузивни подој)

Витамин Д статус ($p = 0,0921$)	Подој		Екскл.подој	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	3	5	13	46
Дефицијенција	14	21	8	29
Инсуфицијенција	8	12	6	21
ВДД	25	38	27	96
Оптималне вредности	41	62	1	4
УКУПНО	66	100	28	100

Резултати статистичке анализе ($p=0,09$) показују да није нађена статистички значајна разлика у статусу витамина Д између деце на подоју и деце на продуженом и ексклузивном подоју (табела бр. 11).

Табела бр. 12 Дистрибуција испитаника према статусу витамина Д у односу на врсту млечне исхране (вештачка исхрана и ексклузивни подој)

Витамин Д статус ($p < 0,0001$)	Формуле		Екскл.подој	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	2	8	13	46
Дефицијенција	1	4	8	29
Инсуфицијенција	7	28	6	21
ВДД	10	40	27	96
Оптималне вредности	15	60	1	4
УКУПНО	25	100	28	100

На табелама бр. 10, 11 и 12, уочљиво је, да је, 5% деце на подоју, 8% деце на вештачкој исхрани, и 46% деце која су продужено сисала или била на ексклузивном подоју, имало тешку дефицијенцију витамина Д.

Дефицијенцију витамина Д је имало 21% деце на подоју, 4% деце на вештачкој исхрани и 29% деце на ексклузивном подоју. Инсуфицијенција је била слично заступљена у све три групе деце, у 12% деце на подоју, 28% деце на вештачкој исхрани и 21% деце на ексклузивном подоју. Оптималне вредности витамина Д је имало 62%

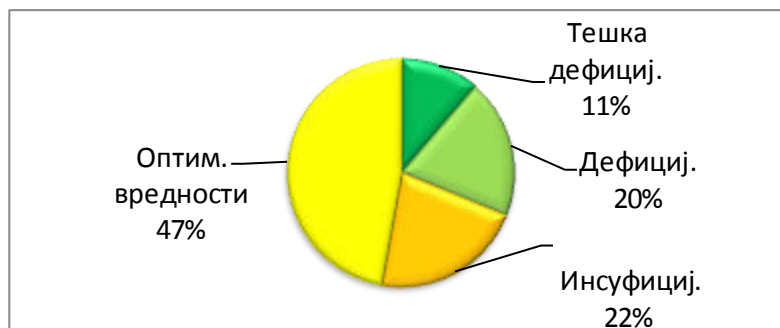
деце на подоју, 60% деце на вештачкој исхрани, док је само 4% деце на ексклузивном подоју имало нормалне вредности витамина Д у серуму.

Висока статистички значајна разлика ($p < 0,0001$) у учесталости ВДД у испитиване одојчади и мале деце узраста до 24 месеца присутна је између испитиване деце на вештачкој исхрани и деце на ексклузивном подоју (табела бр. 15).

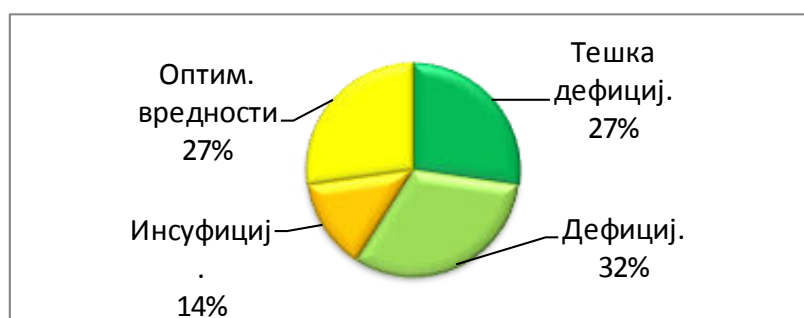
Резултати истраживања статуса витамина Д у одојчади и мале деце у односу на боју коже

Структура учесталости ВДД у односу на боју коже у испитиване одојчади и мале деце приказана је на графикону бр. 9. У 11% испитаника беле расе нађена је тешка дефицијенција витамина Д, у 20% инсуфицијенција, док је инсуфицијенцију имало 22% испитиване одојчади и мале деце беле расе. Оптималне вредности витамина Д је имало 47% испитиване деце беле расе.

Графикон бр. 9 Структура учесталости инсуфицијенције и дефицијенције витамина Д у односу на боју коже (бела раса)



Графикон бр. 10 Структура учесталости инсуфицијенције и дефицијенције витамина Д у односу на боју коже (тамно пребојена кожа, ромска националност)



Резултати витамин Д статуса испитиване одојчади и мале са тамно пребојеном кожом (ромске националности) приказани су на графикону бр. 10. У групи деце са тамно пребојеном кожом, 73% деце је имало дефицит витамина Д (27% тешку дефицијенцију, 32% дефицијенцију и 14% инсуфицијенцију витамина Д). Статистичком обрадом добијених података утврдили смо да не постоји статистички значајна разлика између учесталости витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције између одојчади и мале деце са тамно пребојеном бојом коже и деце беле расе ($p=0,0123$).

Табела бр. 13 *Витамин Д статус у одојчади и мале деце у односу на пребојеност коже (бела раса и роми)*

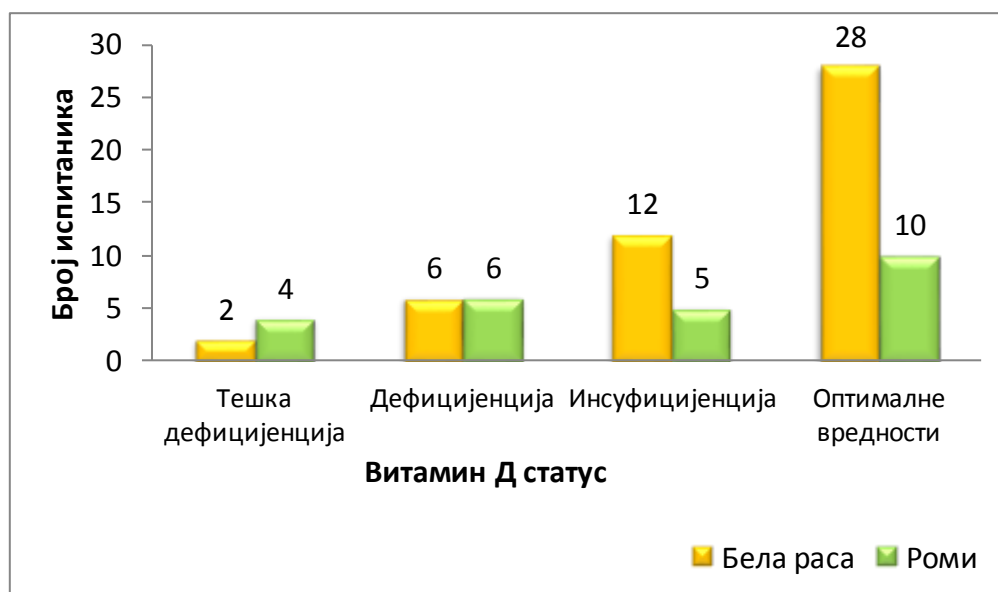
Витамин Д статус ($p=0,0123$)	Бела раса		Роми	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	12	11	12	27
Дефицијенција	21	20	14	32
Инсуфицијенција	23	22	6	14
ВДД	56	53	32	73
Оптималне вредности	50	47	12	27
УКУПНО	106	100	44	100

На табели бр. 13 приказано је да је у току нашег истраживања испитано 106 деце беле расе и 44 деце са тамно пребојеном кожом (ромске националности). Утврђено је да је 53% испитаника беле расе имало ВДД, док је ВДД била заступљена у 73% испитаника са тамно пребојеном кожом (роми).

Статистичком обрадом добијених података о учесталости ВДД између испитаника беле расе и испитаника са тамно пребојеном кожом (ромска националност) утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у учесталости ВДД између ових група ($p=0,0123$). Витамин Д дефицијенција и инсуфицијенција су биле више заступљене у групи деце са тамно пребојеном кожом (табела бр. 13).

Графикон бр. 11 приказује витамин Д статус испитиване одојчади у односу на пребојеност коже. Са графикона се јасно види да је тешка дефицијенција била више заступљена у одојчади са тамно пребојеном кожом. Витамин Д дефицијенција је била подједнако заступљена у обе групе испитаника, док је инсуфицијенција била више присутна у одојчади беле расе.

Графикон бр. 11 *Витамин Д статус у одојчади у односу на пребојеност коже (бела раса и роми)*

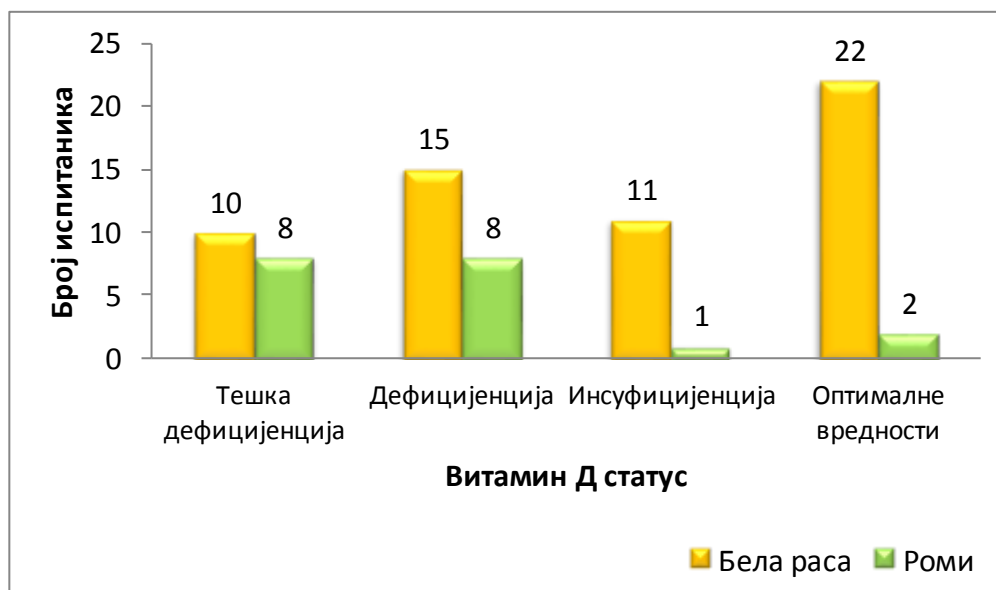


Табела бр. 14 *Дистрибуција испитиване одојчади према статусу витамина Д у односу на пребојеност коже (бела раса и роми)*

Витамин Д статус ($p=0,1472$)	Бела раса		Роми	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	2	4	4	16
Дефицијенција	6	13	6	24
Инсуфицијенција	12	25	5	20
ВДД	20	42	15	60
Оптималне вредности	28	58	10	40
УКУПНО	48	100	25	100

Добијени резултати нашег истраживања који су приказани на графикону бр. 11 и табели бр. 14 показују да не постоји статистички значајна разлика у статусу витамина Д између одојчади беле расе и одојчади са тамно пребојеном кожом ($p=0,1472$).

Графикон бр. 12 Витамин Д статус у мале деце у односу на пребојност коже



Графикон бр. 12 приказује витамин Д статус испитиване мале деце у односу на пребојеност коже. На графикону запажамо да је већа учесталост тешке дефицијенције, дефицијенције и инсуфицијенције у мале деце беле расе, што се не односи и на проценат ВДД у појединим групама.

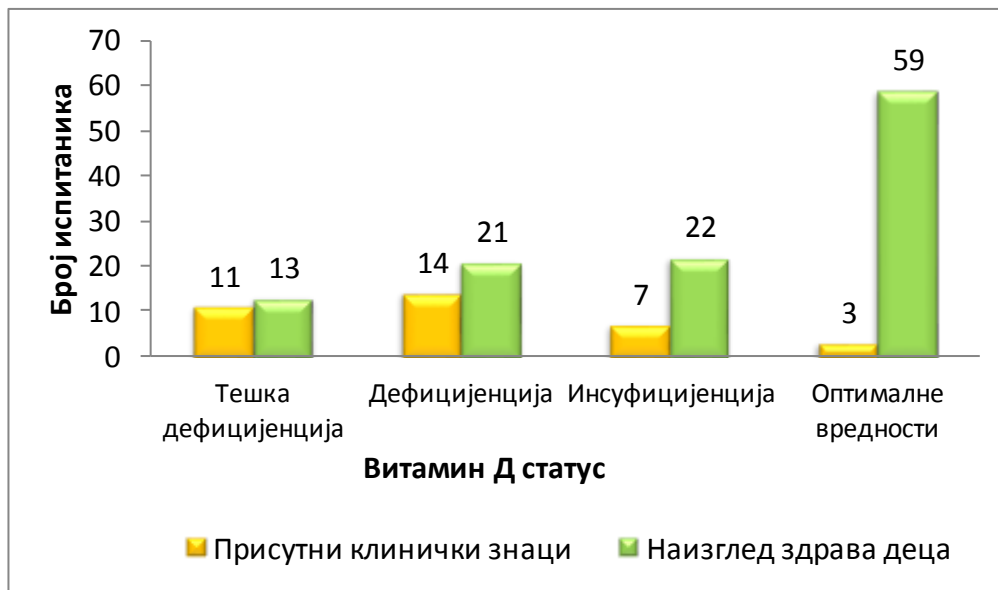
Табела бр. 15 Дистрибуција испитиване мале деце према статусу витамина Д у односу на пребојеност коже (бела раса и роми)

Витамин Д статус ($p=0,0168$)	Бела раса		Роми	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	10	17	8	42
Дефицијенција	15	26	8	42
Инсуфицијенција	11	19	1	5
ВДД	36	62	17	89
Оптималне вредности	22	38	2	11
УКУПНО	58	100	19	100

Између групе мале деце беле расе и групе мале деце са тамно пребојеном кожом (роми) утврдили смо статистички значајну разлику ($p=0,0168$) у статусу витамина Д. Учесталост витамин Д дефицијенције је била већа у мале деце са тамно пребојеном кожом (89%), него у мале деце беле расе (62%), што је приказано на табели бр. 15.

Резултати истраживања статуса витамина Д у деце са клиничким знацима недостатка витамина Д, и у наизглед здраве одојчади и мале деце

Графикон бр. 13 Дистрибуција испитиване одојчади и мале деце према статусу витамина Д у односу на присуство клиничких знакова који указују на недостатак витамина Д



На графикону бр. 13 представљена је дистрибуција испитиване одојчади и мале деце према статусу витамина Д у односу на присуство клиничких знакова који указују на недостатак витамина Д. У 11 испитаника били су присутни клинички знаци који могу да укажу на недостатак витамина Д и тешка дефицијенција. У 14 испитаника били су присутни клинички знаци који указују на недостатак витамина Д и дефицијенција, док је седморо испитаника имало присутне клиничке знаке недостатка витамина Д и витамин Д инсуфицијенцију.

У троје деце са оптималним вредностима витамина Д у серуму били су присутни знаци који могу да указују на дефицит витамина Д у организму. На графикону је уочљиво да је тешка дефицијенција нађена у 13 наизглед здраве деце, дефицијенција у 21, инсуфицијенција у 22 наизглед здраве деце.

Табела бр. 16 *Витамин Д статус у одојчади и мале деце у односу на присуство клиничких знакова који указују на недостатак витамина Д*

Витамин Д статус ($p < 0,0001$)	Присутни клин. знаци		Наизглед здрава деца	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	11	31	13	12
Дефицијенција	14	40	21	18
Инсуфицијенција	7	20	22	19
ВДД	32	91	56	49
Оптималне вредности	3	9	59	51
УКУПНО	35	100	115	100

На табели бр. 16 видимо да је 35 испитиване деце имало клиничке знаке који могу да укажу на недостатак витамина Д, док је 115 испитиване деце било наизглед здраво (без клиничких знакова ВДД). Од 35 испитаника са клиничким знацима ВДД, 31% је имало тешку дефицијенцију, 40% дефицијенцију и 20% инсуфицијенцију витамина Д (91% ВДД). Од 115 наизглед здравих испитаника, 12% је имало тешку дефицијенцију, 18% дефицијенцију и 19% инсуфицијенцију витамина Д (49% ВДД).

Наша истраживања се поклапају са многим студијама у свету, где је доказано да је субоптималан статус витамина Д, $25(\text{OH})\text{D} \leq 30 \text{ ng/ml}$, врло чест у наизглед здраве деце (Gordon, et al. 2008).

Резултати истраживања утицаја витамина Д на хематолошки статус одојчади и мале деце

Према критеријумима Светске здравствене организације по којима је гранична вредност хемоглобина (Hb) за децу узраста од 6 до 59 месеци 110 g/L , одојчад и мала деца са вредностима $\text{Hb} < 110 \text{ g/L}$ сврставана су у групу одојчади и мале деце са анемијом.

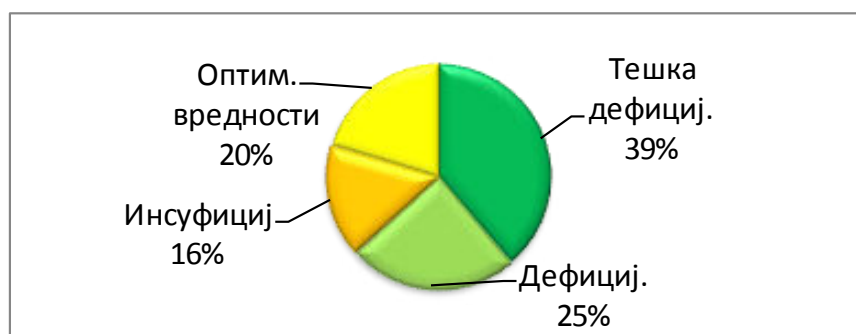
Резултати испитивања статуса витамина Д у испитиване одојчади и мале деце у односу на хематолошки статус (концентрацију Hb) приказани су на табели бр. 17. Уочљиво је, да је учесталост анемије ($\text{Hb} < 110 \text{ g/L}$) у 150 испитиване одојчади и мале

деце узраста од месец дана до 36 месеци живота износила 49 (32,7%), док 101 (67,3%) испитиване одојчади и мале деце није било анемично.

Табела бр. 17 Расподела испитаника у односу на статус витамина Д и вредности хемоглобина у испитиване одојчади и мале деце.

Витамин Д статус ($p=0,0091$)	Hb < 110g/L		Hb \geq 110 g/L	
	N	%	N	%
Тешка дефицијенција	19	39	5	5
Дефицијенција	12	25	23	23
Инсуфицијенција	8	16	21	21
ВДД	39	80	49	49
Оптималне вредности	10	20	52	51
УКУПНО	49	100	101	100

Графикон бр. 14 Витамин Д статус испитиване одојчади и мале деце у односу на вредност хемоглобина ($Hb < 110 \text{ g/L}$)



На графикону бр. 14 је видљиво, да је, тешку дефицијенцију и анемију имало 39%, дефицијенцију и анемију 25%, инсуфицијенцију и анемију 16% испитаника. Оптимална вредност витамина Д и анемија нађена је у 20% испитаника. Добијени резултати указују на повећану удруженост витамин Д дефицијенције (ВДД) и сидеропенијске анемије у испитиване одојчади и мале деце.

Графикон бр. 15 Витамин Д статус испитиване одојчади и мале деце у односу на вредност хемоглобина ($Hb \geq 110$ g/L)

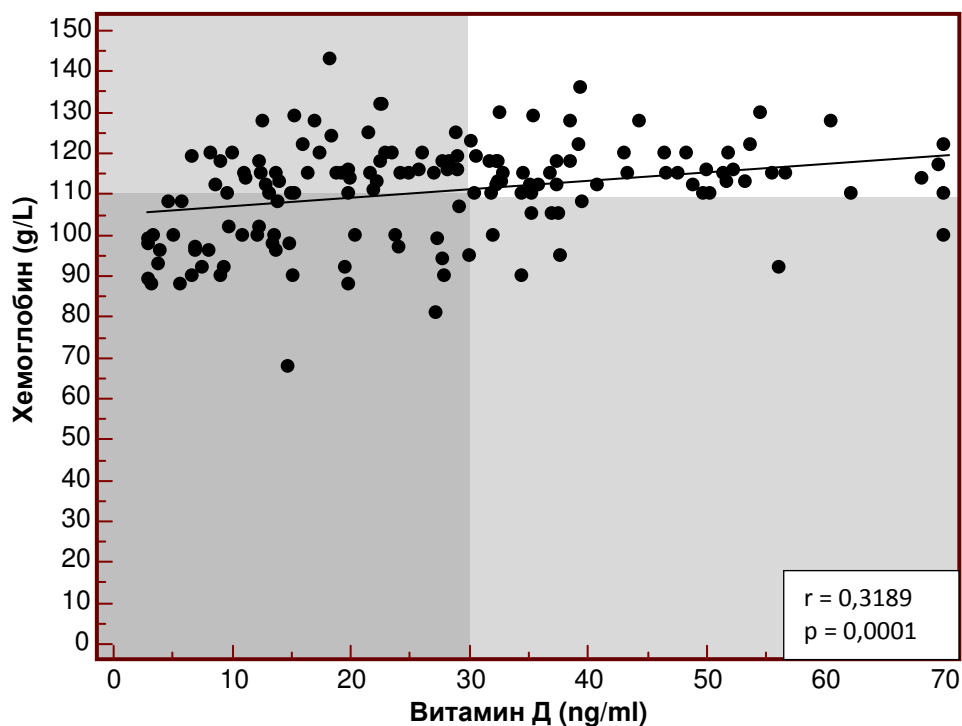


На графикону бр. 15 приказан је витамин Д статус испитиване одојчади и мале деце у односу на вредност хемоглобина ($Hb \geq 110$ g/L). Уочљиво је да 5% деце са тешком дефицијенцијом, 23% са дефицијенцијом и 21% са инсуфицијенцијом витамина Д, није било анемично. Код 51% испитаника су нађене нормалне вредности витамина Д у серуму и концентрација $Hb \geq 110$ g/L. Добијени резултати указују на чињеницу да је витамин Д дефицијенције (ВДД) у великом проценту (49%) била присутна и у деце која нису била анемична.

Тестирањем нивоа значајности разлике статуса витамина Д између групе испитаника са ВДД и сидеропенијском анемијом (СА) и групе испитаника са ВДД без анемије добијена је статистички значајна разлика ($p=0,0091$), што је приказано на табели бр. 20.

Испитивањем корелације концентрације 25(OH)D у серуму и хемоглобина (Hb) утврђена је статистички значајна корелација ($r=0,3189$, $p=0,0001$) између вредности 25(OH)D и вредности Hb у испитиване одојчади и мале деце, и у групи одојчади ($r=0,315$; $p=0,0066$), и у групи испитиване мале деце ($r=0,420$, $p=0,0001$), што је приказано на графикону бр. 16.

Графикон бр. 16 Корелација концентрације 25(OH)D са концентрацијом Hb у испитиване одојчади и мале деце

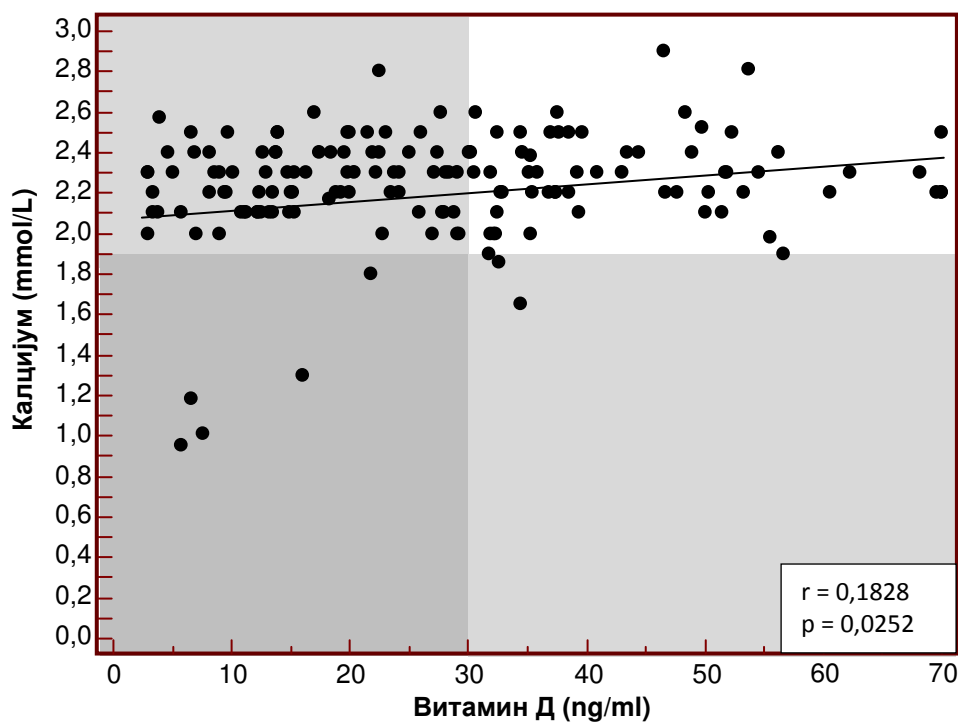


Упоређујући резултате наших истраживања о удружености анемије и витамин Д дефицијенције, наишли смо на многобројна истраживања која указују на повећану учесталост феродефицитарне (нутритивне) анемије код одојчади и мале деце са витамин Д дефицијенцијом. Чак и у асимптоматским случајевима, дефицит гвожђа и витамина Д могу се јавити, нарочито у периоду одојчета и мале деце, када деца убрзано расту.

Резултати истраживања утицаја витамина Д на биохемијске варијабле у одојчади и мале деце

Резултати истраживања утицаја витамина Д на концентрацију укупног калцијума (Са) у одојчади и мале деце

Графикон бр. 17 *Расподела испитаника у односу на статус витамина Д и концентрацију укупног Са у испитиване одојчади и мале деце.*



На графикону бр. 17 представљена је расподела испитаника у односу на статус витамина Д и концентрацију укупног калцијума (Са) у испитиване одојчади и мале деце. Јасно се уочава да су вредности укупног калцијума ($<1,9$ mmol/L) биле присутне у осморо испитиване одојчади и мале деце. Троје деце са тешком дефицијенцијом, једно са дефицијенцијом, једно са инсуфицијенцијом и двоје са оптималним вредностима витамина Д у серуму је имало концентрацију укупног калцијума $<1,9$ mmol/L.

Резултати нашег истраживања показују да је хипокалциемију ($Ca < 1,9$ mmol/L) имао мали број испитиване одојчади и мале деце. Највећи проценат испитаника са хипокалциемијом је био у групи деце са тешком дефицијенцијом, док су ниске

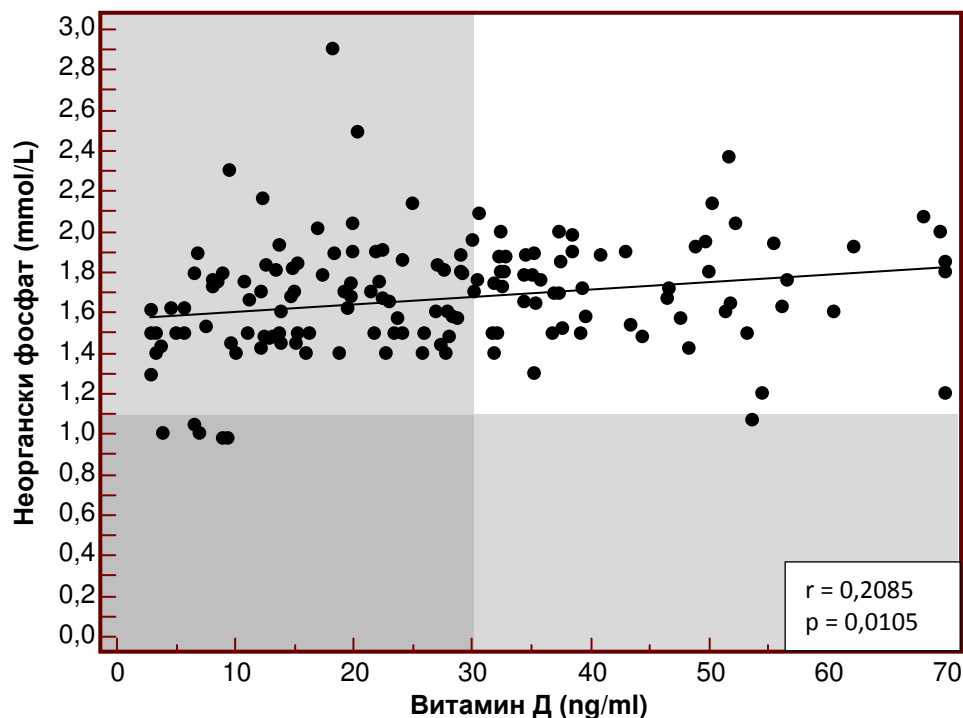
вредности калцијума у серуму нађене и у групи деце са дефицијенцијом, инсуфицијенцијом и субоптималним статусом витамина Д.

Резултати статистичке анализе показују да постоји статистички значајна корелација ($r=0,1828$, $p=0,0025$) између концентрације 25(OH)D и концентрације укупног калцијума у серуму испитиване одојчади и мале деце.

Као што знамо, наважнији ефекат витамина Д је апсорпција калцијума. У ВДД, са смањењем апсорпције калцијума, према тренутној теорији, долази до повећања у синтези РТН услед секундарног паратиреоидизма. Он повећава калцијум у серуму акутном мобилизацијом из костију.

Резултати истраживања утицаја витамина Д на концентрацију неорганског фосфата (PO₄) у одојчади и мале деце

Графикон. бр 18 *Витамин Д статус испитиване одојчади и мале деце у односу на концентрацију неорганског фосфата*



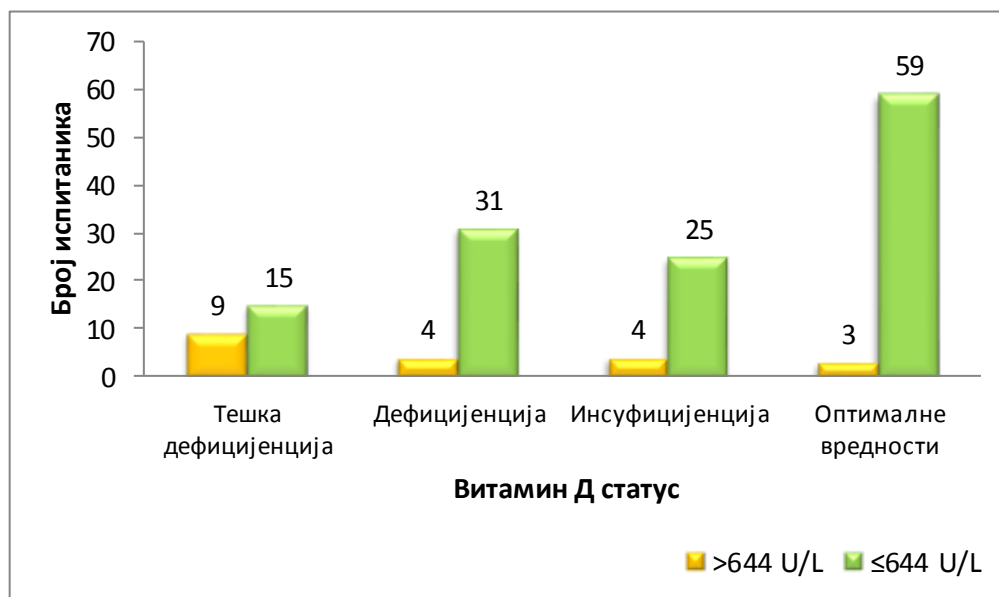
На графикону бр. 18 су представљене вредности неорганског фосфата у зависности од статуса витамина Д у испитиване одојчади и мале деце. Хипофосфатемија је нађена само у 6 испитиване одојчади и мале деце, 5 у групи са

тешком дефицијенцијом витамина Д, и 1 у групи деце са оптималним вредностима витамина Д, што се слаже са наводима из литературе.

Многобројна истраживања показују да су могуће многе варијације. Не ретко, деца са изразитом хипокалциемијом и секундарним хиперпаратиреоидизмом имају нормалан или повишен ниво фосфата, што је могуће услед утицаја паратиroidног хормона (PTH), како на кости, тако и на бубреге услед продуженог недостатка витамина Д (Robinson, et al. 2006; Ladhani, et al. 2004).

Резултати истраживања утицаја витамина Д на концентрацију алкалне фосфатазе (ALP) у одојчади и мале деце

Графикон. бр 19 Структура статуса витамина Д у односу на концентрацију алкалне фосфатазе у серуму у испитиване одојчади и мале деце



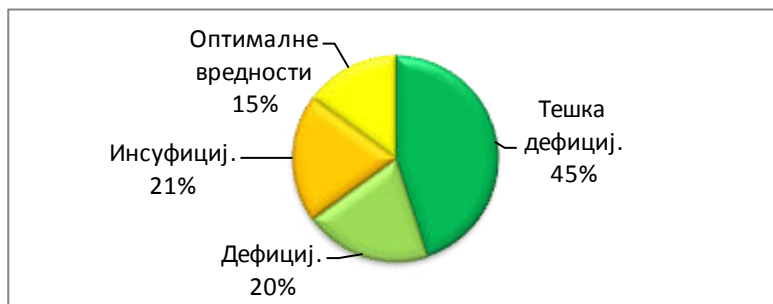
На графикону бр. 19 уочавамо, да је само 20 деце имало повишену вредност ALP у серуму, док су нормалне вредности ALP нађене у 130 испитиване одојчади и мале деце.

На графикону бр. 20 приказана је структура статуса витамина Д у испитиване одојчади и мале деце у односу на концентрацију алкалне фосфатазе у серуму. Оптимална вредност алкалне фосфатазе у нашој лабораторији кретала се до 644 U/L.

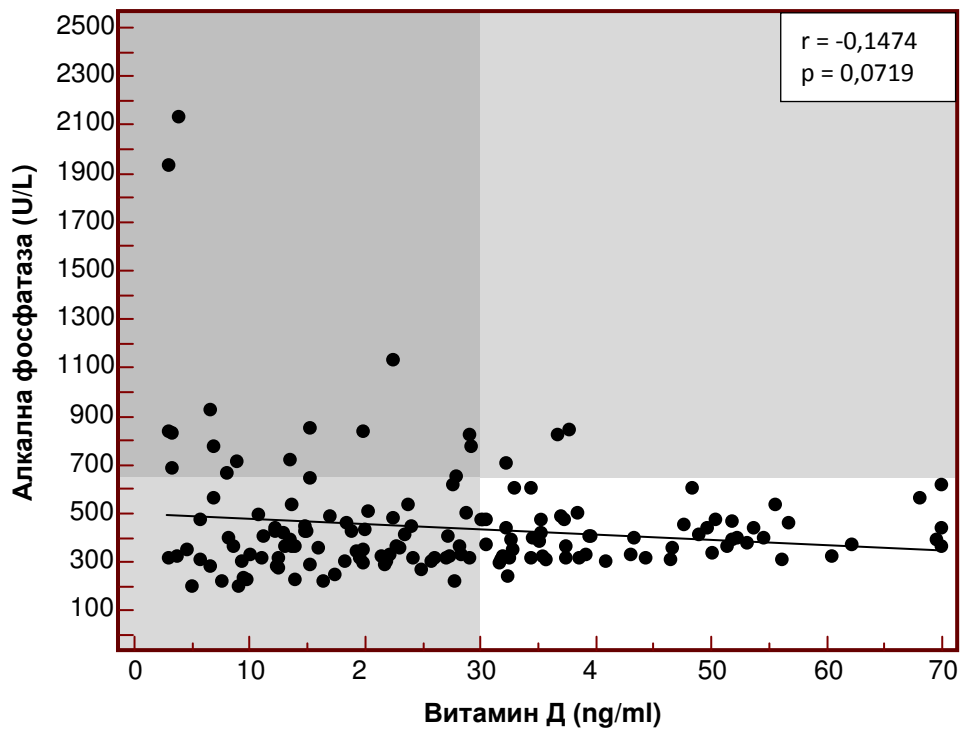
Концентрације ALP>644 U/L током нашег истраживања означене су као повишене вредности ALP.

Оптималне вредности алкалне фосфатазе у серуму, имало је, 45% испитаника са тешком дефицијенцијом, 20% са дефицијенцијом и 21% са инсуфицијенцијом витамина Д.

Графикон. бр 20 Структура статуса витамина Д у испитиване одојчади и мале деце у односу на концентрацију алкалне фосфатазеу серуму (ALP>644 U/L))



Графикон бр 21 Структура статуса витамина Д у испитиване одојчади и мале деце у односу на концентрацију алкалне фосфатазе (ALP) у серуму



На графикону бр. 21 приказана је структура статуса витамина Д у испитиване одојчади и мале деце у односу на концентрацију алкалне фосфатазе (ALP) у серуму.

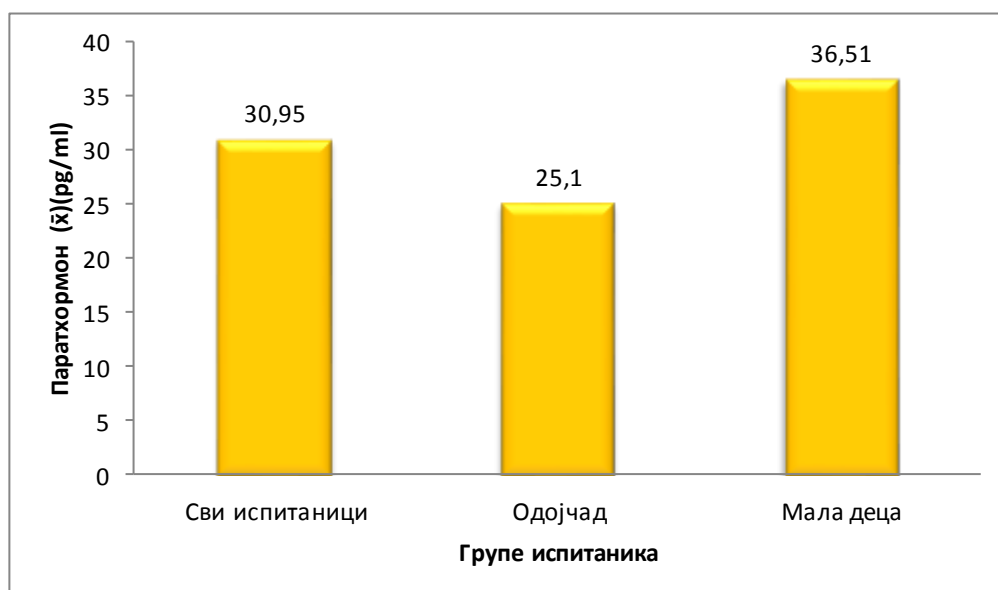
Статистичком обрадом добијених података (Fisher-ov test) утврдили смо да не постоји статистички значајна разлика ($p=0,07$) између концентрације ALP и концентрације 25(OH)D у серуму у испитиване одојчади и мале деце. Наше истраживање показује да вредности серумског 25(OH)D у деце, нису увек у корелацији са повећаним серумским алкалним фосфатазама, што доказују и многобројне студије у свету.

Самим тим, алкална фосфатаза се не може користити као скрининг тест како би се искључио недостатак витамина Д.

Није нађена статистички значајна разлика између вредности витамина Д у серуму и вредности укупних протеина и албумина у испитиване одојчади и мале деце. Ниске вредности укупних протеина (<65 g/L) и албумина (<38 g/L) нађене су само у потхрањене одојчади и мале деце ($<P_3$).

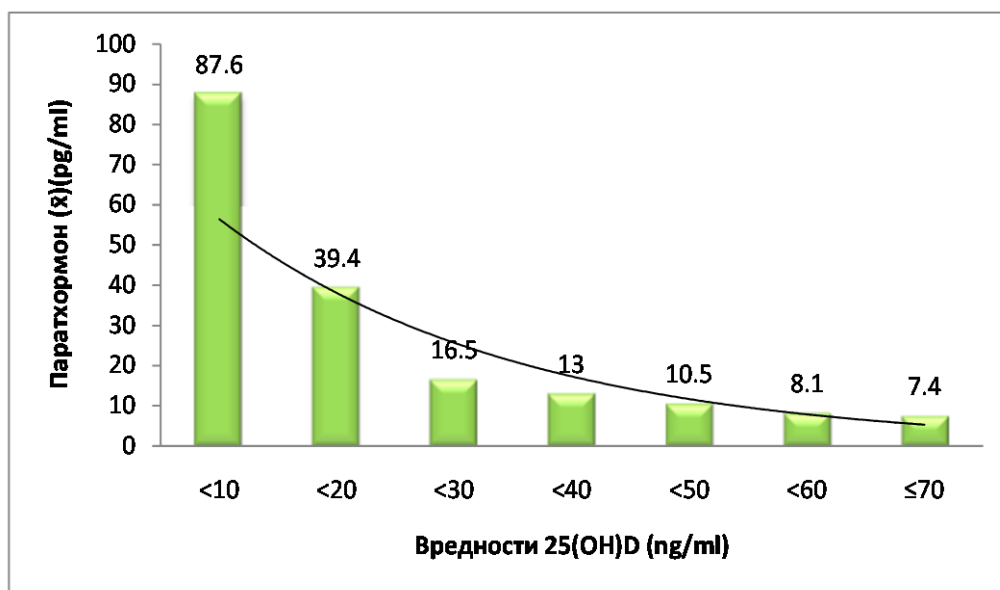
Резултати истраживања утицаја витамина Д на концентрацију паратиреоидног хормона у одојчади и мале деце

Графикон бр. 22 Средње вредности PTH у серуму испитиване одојчади и мале деце



На графикону бр. 22 су приказане средње вредности концентрације паратиреоидног хормона (PTH) у испитиване одојчади и мале деце. Вредност PTH се кретала од 4,58 до 186,7 pg/ml. Средња вредност нивоа PTH у свих испитаника је износила 30,95 pg/ml, у одојчади 25,1 pg/ml, док је у групи мале деце износила 36,51 pg/ml.

Графикон бр. 23 *Витамин Д статус испитиване одојчади и мале деце у односу на средње вредности PTH (pg/ml) у серуму*

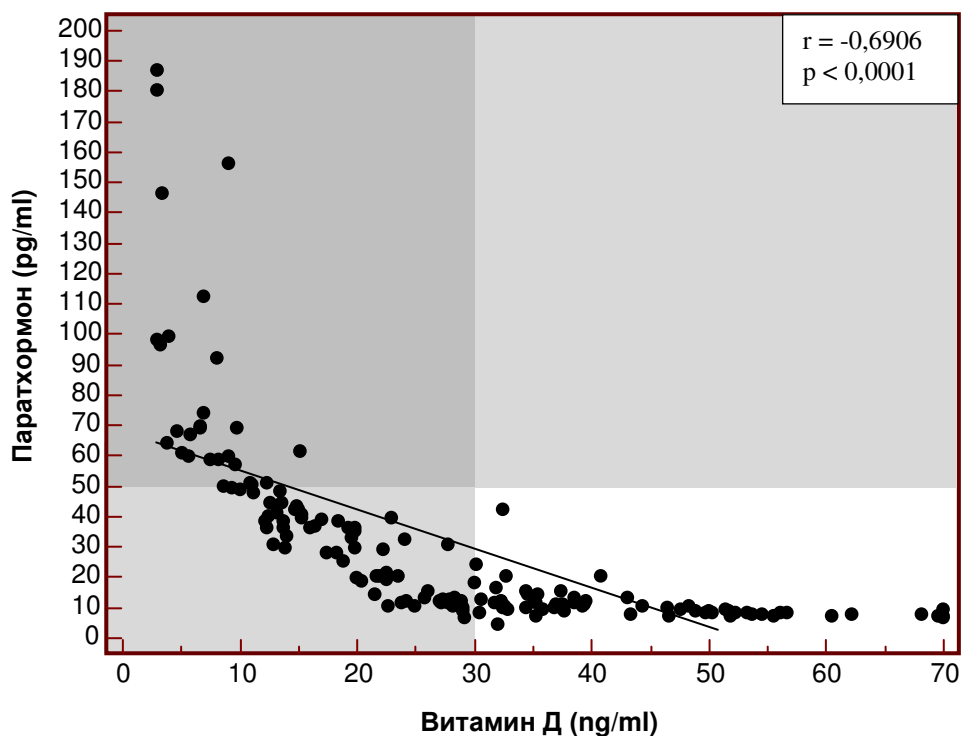


На графикону бр. 23 су приказане средње вредности концентрације паратиреоидног хормона (PTH) у испитиване одојчади и мале деце у односу на статус витамина Д.

У групи деце са тешком дефицијенцијом, средња вредност PTH је била 87,6 pg/ml, са дефицијенцијом - 39,4 pg/ml, са инсуфицијенцијом - 16,5 pg/ml, у деце са концентрацијом 25(OH)D<40 ng/ml - 13 pg/ml, <50 ng/ml - 10,5 pg/ml, <60 ng/ml - 8,1 pg/ml и у деце са концентрацијом 25(OH)D <70 ng/ml - 7,4 pg/ml.

Примећујемо да су добијене вредности PTH у реципрчном односу са концентрацијом 25(OH)D у серуму испитиване одојчади и мале деце, што се слаже са многобројним истраживањима у свету.

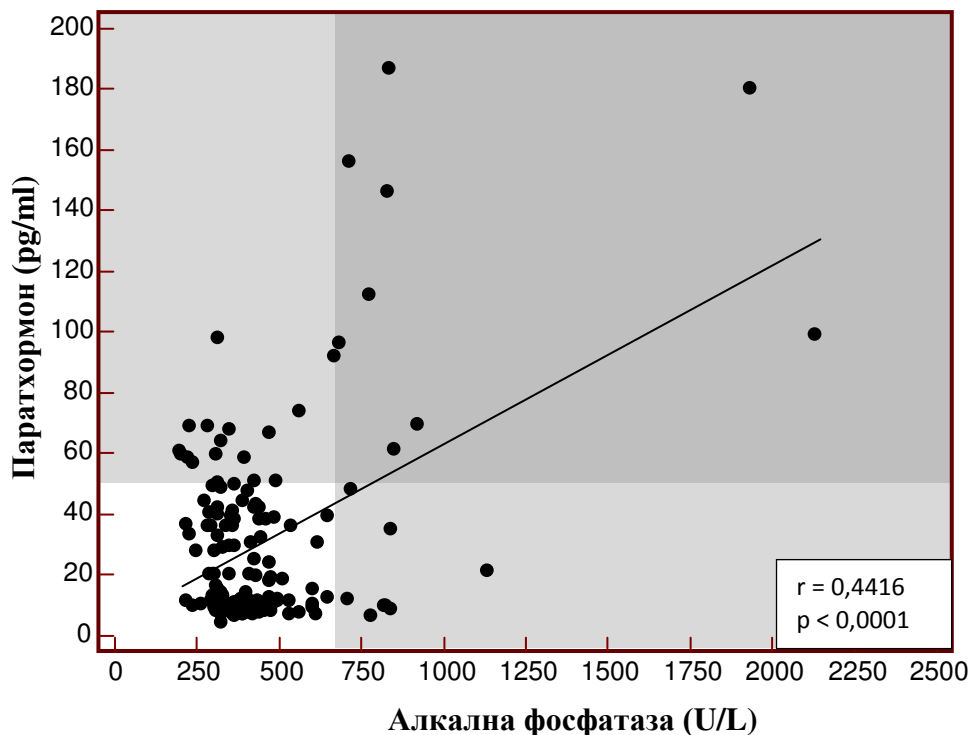
Графикон бр. 24 Корелација концентрације 25(OH)D са концентрацијом PTH у серуму испитиване одојчади и мале деце



На графикону бр. 24 се јасно види да су вредности PTH појединих испитаника, и поред јако ниске концентрације 25(OH)D у серуму, у границама нормалних вредности (<50 pg/ml), док је већи проценат деце са тешком дефицијенцијом имао вредности PTH >50 pg/ml. У групи деце са дефицијенцијом, вредности PTH су биле у границама нормалних, изузев 3 случаја, а у групи испитаника са инсуфицијенцијом (субоптималним статусом витамина Д) и оптималним статусом витамина Д нису пронађене вредности PTH >50 pg/ml ($r = -0,6906$, $p < 0,0001$).

На графикону је видљиво да је ниво PTH почео да одржава плато када су концентрације 25(OH)D у серуму биле између 30 и 40 ng/ml. Иако смо нашли негативну корелацију ($r = -0,6906$) између концентрације 25(OH)D у серуму и концентрације PTH у нашем истраживању, овај плато није убедљив, јер је недовољан број испитаника имао концентрације 25(OH)D >40 ng/ml.

Графикон бр. 25 Корелација концентрације ALP са концентрацијом PTH у серуму испитиване одојчади и мале деце



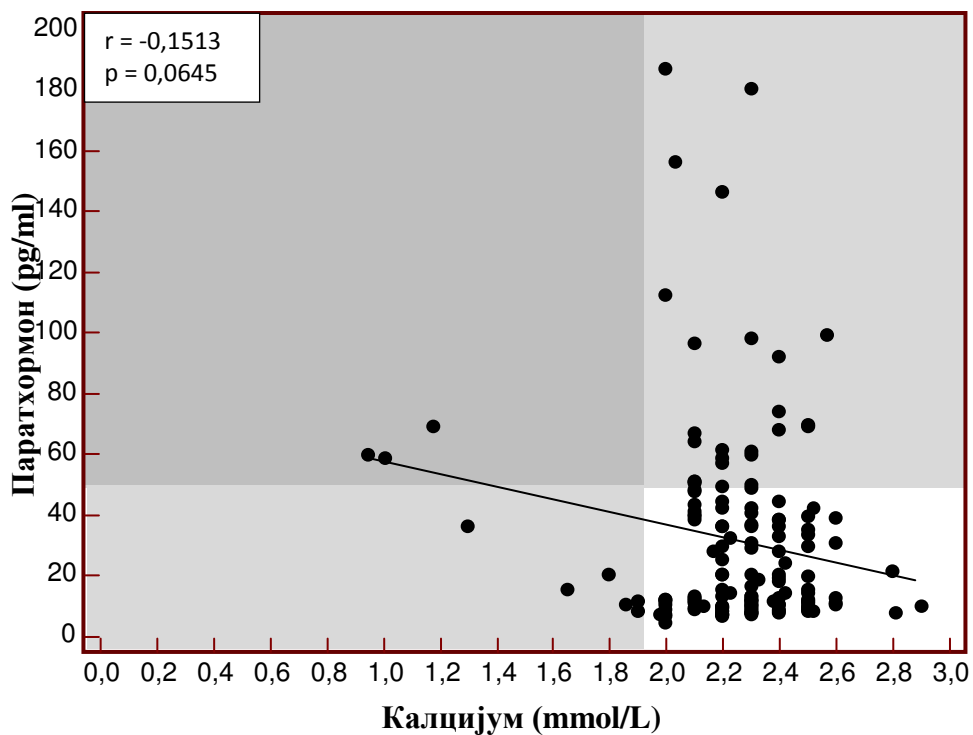
На графикону бр. 25 видљиво је да постоји статистички значајна корелација ($r=0,442$; $p=0,00$) између концентрације ALP и концентрације PTH у серуму испитиване одојчади и мале деце.

Тренутни докази појашњавају да ниво серумског PTH је за сада, најбољи индиректни показатељ системских ефеката витамин Д дефицијенције (ВДД).

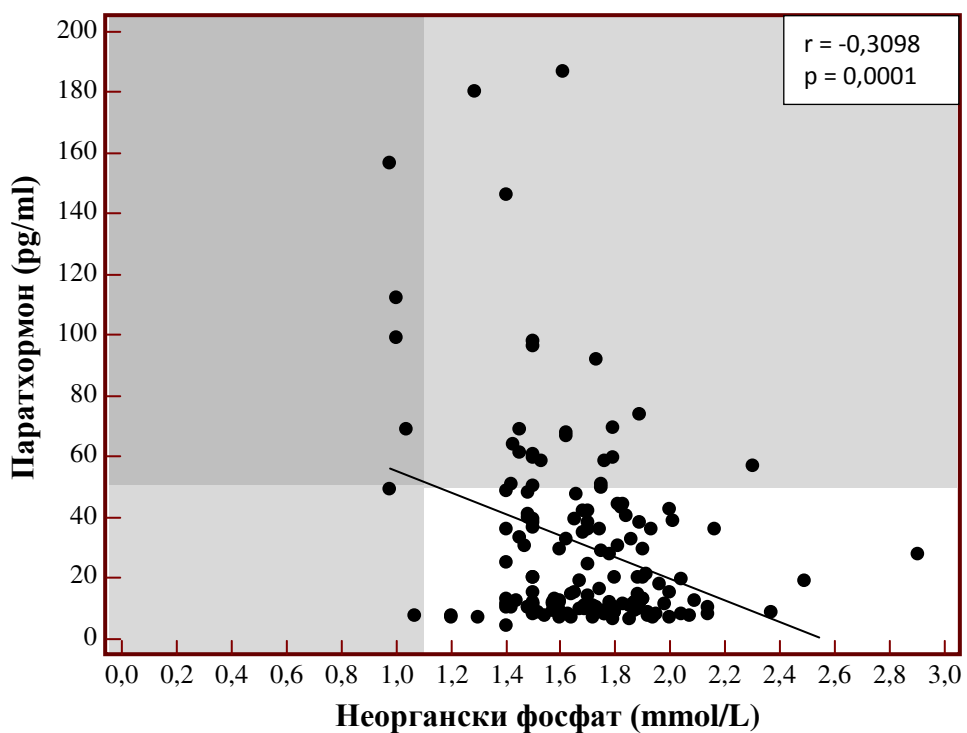
Неопходно је ниво серумског 25(OH)D тумачити заједно са нивоом PTH, а не изоловано један од другог параметра.

На графикону бр. 26 је приказана корелација концентрације укупног калцијума (Ca) са концентрацијом паратиреоидног хормона (PTH) у серуму испитиване одојчади и мале деце. Статистичком обрадом добијених података није нађена статистички значајна корелација између концентрације укупног калцијума и PTH у серуму испитаника ($r=-0,151$; $p=0,0645$), што се слаже са резултатима многобројних истраживања у свету.

Графикон бр. 26 Корелација концентрације укупног калцијума са концентрацијом PTH у серуму испитиване одојчади и мале деце



Графикон бр. 27 Корелација концентрације неорганског фосфата са концентрацијом PTH у серуму испитиване одојчади и мале деце



На графикону бр. 27 је приказана корелација концентрације неорганиског фосфата са концентрацијом паратиреоидног хормона (PTH) у серуму испитиване одојчади и мале деце. Пирсоновим тестом корелације утврђено је да постоји статистички значајна корелација између концентрације неорганиског фосфата и концентрације PTH у серуму наших испитаника ($r=-0,3$, $p=0,0001$).

ДИСКУСИЈА

Одојчад и мала деца имају брзи раст и развој, а самим тим и велике потребе за хранљивим материјама. Мало је доступних студија и података о количини појединих нутријената које би задовољиле њихове потребе у исхрани (Koletzko, et al. 2004; Atkinson and Koletzko, 2007).

Истраживања Аткинсона и Коецког су показала да је унос фолата и витамина Д много испод пожељних нивоа, што је повезано са ниским концентрацијама витамина Д у серуму. Постизање адекватног уноса фолата и витамина Д постиже се уносом појачане хране и суплемената у одговарајућој дози.

Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у одојчади и мале деце

Иако се за витамин Д зна готово 100 година, он и даље остаје велика непознаница (Barret and McElduff, 2010). Преваљенца недостатка витамина Д у свету је у порасту.

У нашој студији вршена су клиничка и лабораторијска испитивања у 150 одојчади и мале деце. Испитивана су одојчад од навршених месец дана до 12 месеца живота (N=73) и мала деца узраста од 13 до 36 месеци живота (N=77).

У групи испитаника у узрасту одојчади, 36 испитаника је било мушког пола, док је 37 испитаника било женског пола. У групи испитиване мале деце, 37 испитаника је било мушког пола, а 40 женског пола.

Испитујући учесталост витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције није нађена статистички значајна разлика између учесталости недостатка витамина Д између ове две групе испитаника, јер је студија рађена на малом броју испитаника. Резултати већине броја истраживања показују да је учесталост витамин Д дефицијенције већа у особа женског пола, док друга група научника сматра да није направљен довољан број студија о концентрацији витамина Д у серуму у групи одојчади и мале деце, који би утврдио учесталост ВДД у односу на пол.

У току нашег истраживања, на основу поделе испитаника према концентрацији 25(OH)D, добили смо податак да је недостатак витамина Д (ВДД) нађен у 58% испитиване одојчади и мале деце, што се слаже са повећаном учесталашћу витамин Д

дефицијенције (ВДД) у земљама широм света, без обзира на географску ширину и број сунчаних дана.

Према резултатима пресек студије у јуну месецу од стране Архива педијатрије, постоји забринутост о повећаној учесталости недостатка витамина Д у одојчади и мале деце, која су забележена у САД-у од Аљаске, Ајове, Неваде, Калифорније, Северне Каролине, Тексаса, Бостона (Bauchner, 2008). У Бостону је у 12% одојчади нађена исуфицијенција и дефицијенција витамина Д, док је 40% одојчади имало нижу вредност витамина Д од потребне.

На основу испитивања распрострањености витамин Д дефицијенције (ВДД) у Кенији, у периоду од априла 2010. године до марта 2011. године, испитивана су одојчад и мала деца (просечан узраст 22 месеца). Више од половине (58%) испитаника је имало субнормалне вредности витамина Д у серуму ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$) и 39% ВДД са вредностима $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$.

Особе које су у посебној опасности од недостатка витамина Д су они са:

1. Повећаним потребама (труднице, дојиље, одојчад и мала деца, деца из близаначке и вишеструке трудноће, адолесцентни, гојазни),
2. Смањеним излагањем сунчевим зрацима, тамно пребојеном кожом, непокретни и слабо покретни и који користе претеране количине крема за сунчање,
3. На ограниченој дијети, вегетаријанци и вегани, на продуженом дојењу, дијети без млека услед алергије, са малапсорпцијом, болестима јетре и бубрега, деца са малом порођајном масом ($\text{PM} < 2500 \text{ g}$) (Agarwal, et al. 2012), као и особе које користе лекове који смањују његову апсорпцију (антиконвулзиви, антитуберкулозици).

Иако је сунце уобичајени извор витамина Д, исхрана је наравно извор калцијума. Посебно је важно да се спречи недостатак витамина Д код деце са ограниченим уносом калцијума.

Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у одојчади и мале деце у односу на врсту млечне исхране и исхрану богату калцијумом

У току нашег истраживања закључили смо да је велики проценат (79%) испитиване одојчади и мале деце узраста до 24 месеца, било на природној исхрани мајчиним млеком (на подоју). У групи деце која су била на подоју издвојили смо две групе. У прву групу уврстана су деца која су била на подоју, и која су добијала

адекватну допунску исхрану, 66 (70%). У другу групу уврстана су одојчад и мала деца узраста до 24 месеца која била на ексклузивном подоју (уз неадекватну допунску исхрану) или продуженом подоју, 28 (30%).

На основу добијених анкетних одговора о врсти и количини допунске исхране одојчади на природној исхрани, сазнали смо да је унос меса, поврћа (нарочито махунарки и зеленог лиснатог поврћа) у великог броја деце, нарочито у групи деце на ексклузивном подоју био недовољан. Велики проценат испитиване одојчади није добијао месо у првој години живота. Унос јаја, рибе, зеленог лиснатог поврћа је био често, или јако оскудан и недовољан, а у неке деце осим подоја, млечни производи нису били уврштени у исхрану.

Најновија сазнања показују да је велики број етиолошких фактора који узрокују дефицијенцију витамина Д. За недостатак витамина Д се окривљује подој (нарочито ексклузивни подој и продужено дојење) у узрасту одојчади, и мале деце узраста до 24 месеца живота. Резултати истраживања у Јордану су показала да су, женски пол, мала изложеност сунцу и ексклузивно дојење, главни фактори ризика нивоа витамина Д у деце. Као значајан фактор истиче се излагање сунцу краће од 30 минута дневно (Abdul-Razzak, et al. 2011). Истраживање нивоа витамина Д у деце узраста од 6-23 месеци на Аљасци током 2001. и 2002. године, показало је, да су веће шансе за абнормално ниским вредностима и средње ниским вредностима, имала деца која су била још увек на подоју (Gessner, et al. 2003).

Мајчино млеко код жена које имају адекватну дозу витамина Д у организму, садржи врло мало витамина Д, у просеку од 22 ИЈ/Л (од 15 до 50 ИЈ/Л) (Leerbeck and Sondergaard, 1980), што објашњава обавезну суплементацију витамина Д и излагање деце коже сунчевим зрацима.

Дуго дојење се повезује са споријим растом и нижим БМИ у првој години живота.

Велики број истраживања истиче подој уз неадекватну профилаксу витамина Д као један од водећих етиолошких фактора недостатка витамина Д у деце.

Уобичајена исхрана одојчади је сиромашна у витамину Д. У мајчином млеку га има мало (10 ИЈ/100ml), док је у крављем млеку његова концентрација још нижа (4 ИЈ/100ml). Житарице, поврће и воће имају само незнатне количине витамина Д. Већина крављег млека на тржишту је обогаћена витамином Д, као и све формуле крављег млека. Количина витамина Д у мајчином млеку је вероватно довољна за одојче, уколико је концентрација витамина Д код мајке која се довољно излаже сунчевој

светлости оптимална (а доказано је да није оптимална). Суплементе би требало дати одојчади са тамном кожом, која се не излажу довољно дуго сунчевој светлости.

Мајке које доје своју децу, а имају дефицит витамина Д, својој деци дају много мање витамина Д подојем. Постоје препоруке да се мајкама које доје даје 4000 IU витамин Д дневно, како би се ниво њиховог 25(OH)D повећао на вредности изнад 30 ng/ml и како би се задовољиле потребе деце за витамином Д.

Недавне студије показују да се оптимална концентрација 25(OH)D у серуму деце на подоју може постићи ако мајка уноси много веће дозе од препоручене (4000 до 6400 јединица дневно). Овакав приступ се не препоручује мајкама (Basile, et al. 2006; Wagner and Greer, 2008).

Подаци о учесталим појавама недостатка витамина Д у деце јављају се и у државама где је извршена фортификација млека и друге хране, као што су САД и Канада. Деца која добијају адаптиране формуле крављег млека ≥ 500 ml дневно, путем млека унесу 200 IU витамина Д на дан. Још увек постоје опречна мишљења о неопходној количини витамина Д како би се задовољиле потребе организма и спречиле далекосежне последице по здравље, укључујући оштећење органа, скелета, деформитете и честе преломе, као и настајање превремене остеопорозе у каснијем животу.

Америчка академија педијатара (AAP) је 2008. године дала препоруке да деца на подоју или она која конзумирају мање од један литар млечне формуле дневно треба да добијају 400 IU витамина Д дневно како би се одржао довољан ниво витамина Д у дечјем организму (Misra, et al. 2008; Wagner and Greer, 2008).

Фортификационе млечне формуле за одојчад нису задовољавале ниво који би омогућио адекватну концентрацију витамина Д у серуму, јер FDA (Food and Drug Administration) сматра да млека треба да буду обогаћена витамином Д са 40-100 IU/100 kcal (Wagner and Greer, 2008). Пошто се сматра да већина одојчади која добија формуле крављег млека, дневно уноси око литар млека, што задовољава потребе за дневном дозом витамина Д од 400 IU, за децу која су на двоврсној исхрани и која осим подоја добијају млечну формулу унос витамина Д у облику суплемента такође треба да износи 400 IU на дан (Wagner and Greer, 2008).

Канадски Педијатријски Програм Надзора (CPSP) недавно је укључио недостатак витамина Д (рахитиса) у свој национални програм за надзор (Prentice and Goldberg, 2008). 104 случаја дефицијенције и инсуфицијенције витамина Д су пријављена током двогодишњег периода код одојчади и мале деце, од којих је 96,2% било на

подоју. 86,5% ове деце није добијало витамин Д. Шесторо деце је храњено млечним формулама. Свих шесторо су били рођени у термину, живели на приближно 54. паралели географске ширине, добијали су формуле обогаћене витамином Д и добро су напредовали. Концентрација 25 хидрокси холекалциферола је била испод нормалних вредности у све одојчади. Концентрација 25 хидрокси холекалциферола, (25(OH)D) је урађен код две мајке, и био је дефицитаран (16 nmol/L (< 6,5 ng/ml) и <15 nmol/L (< 6 ng/ml). Било је више фактора ризика за дефицијенцију и инсуфицијенцију витамина Д, укључујући: тамнију пигментацију коже, смањено излагање коже сунцу, боравак на северној географској ширини од 54°, као и недостатак витамина Д у мајки испитиване деце.

До сада је мање испитивана група мале деце, која добијају немлечну храну, и разне врсте млека и млечних производа (Gordon, et al. 2008).

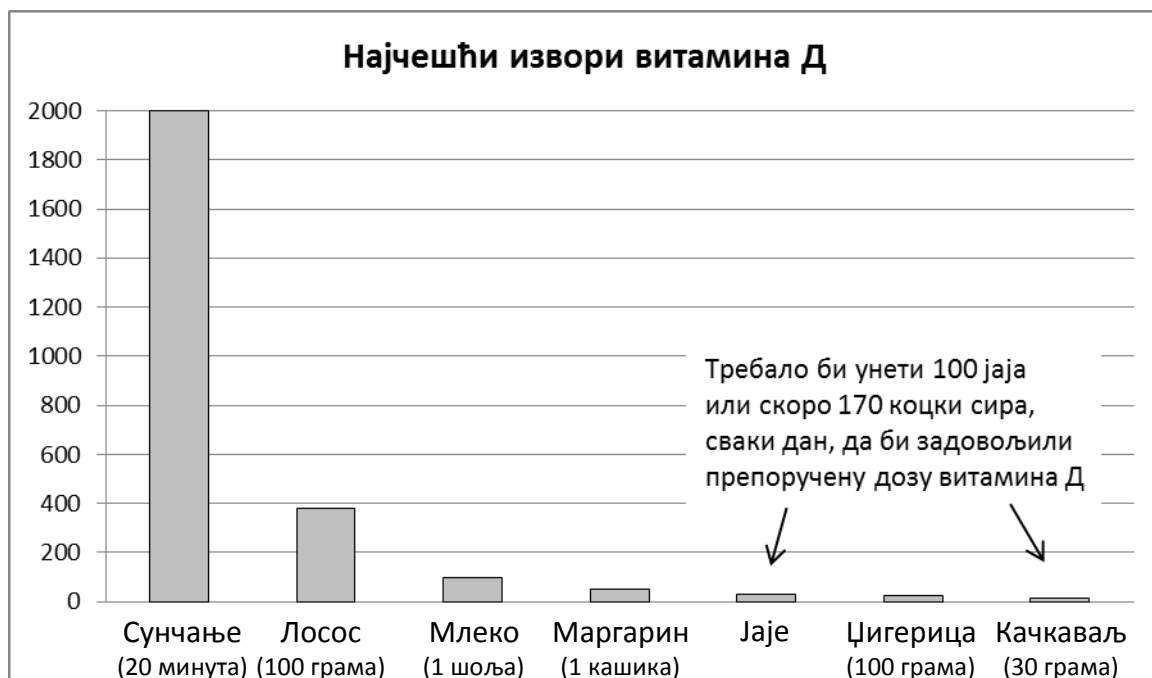
У групи мале деце акценат се даје недовољном уносу млека и млечних производа. Из анкетних одговора дошли смо до податка да нека деца уопште не узимају (не воле) млеко. Често је у те деце и унос млечних производа (као значајан извор калцијума) био недовољан. Они који су пили млеко ређе од једном недељно су били међу најризичнијима за настанак дефицита витамина Д (Med J Aust. 2013).

У Бостону је вршено истраживање нивоа витамина Д у 247 одојчади и 133 мале деце (узраста од 1-2 године). Једини заједнички фактори за ниску вредност витамина Д су представљали дојење без суплементације код одојчади и унос мале количине млека у мале деце (Bauchner, 2008).

Утврђена је дефицијенција и инсуфицијенција витамина Д код 70% америчке деце. Истраживања у Аустралији из 2013. године показала су да је учесталост ВДД била највећа у групи мале деце која су пила млеко (као значајан извор калцијума) ређе од једном недељно.

Путем исхране људи могу да покрију око 10% минималних потреба за витамином Д. Изузимајући рибље уље, лосос, туну, харинге, сардине и друге морске рибе, жуманце, бутер, авокадо, кајмак, говедину, црну цигерицу, печурке и квасац, храна је доста оскудна у витамину Д, те се значајан део физиолошких потреба у овом микронутријенту остварује фотолизом 7-дехидро-холестерола у кожи експонираној ултраљубичастим зрацима таласне дужине 270-300 nm. Провитамин Д (7-дехидрохолестерол), настаје у јетри из холестерола и депонује се у кожи.

Слика бр. 4 Утицај сунчеве светлости и витамина Д у храни на статус витамина Д у организму



Најпознатији извор калцијума у исхрани су: млеко, млечни производи, махунарке, зелено лиснато поврће, јаје (жуманац), сардине, чоколада. Неке особе имају потешкоће са варењем млека јер се под дејством хлороводоничне киселине из желуца ствара сирни угрушак - калцијум-казеин комплекс, који је тешко сварљив, нарочито код старијих, код којих је смањена количина ензима која је важна за његово разлагање.

Код других особа, које имају интолеранцију на лактозу, услед недостатка ензима лактазе који разлаже лактозу на глукозу и галактозу, при чему се ослобађа млечна киселина која обезбеђује рН=5 у дигестивном тракту, а што је важно за апсорпцију калцијума, то се решава употребом ферментисаних млечних производа, као што су јогурт и сурутка. У њима се под дејством лактобацила и бифидус бактерија ствара ензим лактаза која потпомаже хидролизу лактозе. На основу наведеног, можемо закључити, да, адекватан унос калцијума и витамина Д, има значајну улогу у превенцији остеопорозе у деце и старијих (Jackson, et al. 2006).

Витамин Д је неопходан за уградњу калцијума у кости, али истраживања су доказала да одојчад и деца која не добијају довољно калцијума из хране и млека имају веће шансе да добију рахитис (Pettifor, 2004).

Осим суплементације витамина Д у деце на подоју, препоручује се свакодневно унос 500 mg калцијума путем хране (Bauchner, 2008). Код ниског уноса калцијума, укупна

количина апсорбованог калцијума је ниска, независно о статусу витамина Д. Ефикасност апсорпције калцијума расте са порастом концентрације витамина Д и у условима ниског уноса калцијума. Због тога, скоро је немогуће остварити адекватну апсорпцију калцијума без активне апсорпције посредоване витамином Д, па и при јако малом уносу калцијума. Самим тим можемо закључити да је за адекватну апсорпцију калцијума из црева, неопходан, и одговарајући унос калцијума, и одговарајућа концентрација витамина Д.

У својим истраживањима у току 2013. године, др Ljiljana Jurčević Hartney објашњава, да самом апсорпцијом калцијума, не обезбеђујемо да ће се он сигурно уградити на жељена места, а то су зуби и кости, већ је за то одговоран витамин К. И поред адекватног, чак и повећаног уноса витамина Д и калцијума, а услед мањка витамина К, може доћи до одлагања калцијума у нека друга нежељена места, као што су мека ткива (бубрези, крвни судови и др.).

Без витамина Д, само 10-15% дијететског калцијума и око 60% фосфора се апсорбује. Интеракција 1,25(OH)₂D са ВДР повећава ефикасност интестиналне апсорпције калцијума на 30-40% и апсорпцију фосфата на око 80% (Holick, 2007).

Придружени фактори који утичу на статус витамина Д у одојчади и мале деце

Пошто се интраутерино витамин Д трансплацентарно преноси у организам фетуса у задњем триместру трудноће, концентрација витамина Д у деце у директној је зависности од матерналног витамина Д, који зависи од степена изложености мајчине коже сунчевим зрацима, као и квалитета њене исхране. Зато је неопходно праћење матерналног статуса калцијума, алкалне фосфатазе, нивоа паратхормона и концентрације витамина Д, као и евентуална суплементација у њеном репродуктивном периоду. У време рођења, 76% мајки и 81% новорођенчади су имале мањак витамина Д, иако су жене током трудноће узимале 600 IU витамина Д дневно (Rovner and O'Brien, 2008).

Ако мајка у току трудноће има изражени недостатак витамина Д у организму, веће су шансе да и дете добије рахитис. Жене које имају тамнију кожу, и жене које не излажу довољно своју кожу сунцу, чешће имају недостатак витамина Д (Wagner and Greer, 2008).

Ако је жена трудна, треба размотрити допуну витамина Д, нарочито код оних са тамно пребојеном кожом, или код трудница које су слабије изложене сунцу. Савет

препоручује трудницама узимање 4000 до 6000 IU витамина Д сваког дана у трудноћи. Друге организације у САД-у препоручују различите дневне количине витамина Д, обично много мање. Одбор за храну и исхрану препоручује 600 IU витамина Д сваког дана јер сматра да још увек нема довољно истраживања која би доказала да препоручене дозе витамина Д треба да буду веће.

Научни подаци који говоре о неопходној суплементацији витамина Д у мајки током лактације су још увек недовољно проучени. Дневни препоручени унос витамина Д у мајки које доје износи 400 IU (10 mg/дан). Овај унос би требао да омогући нормалан статус витамина Д у мајки и одојчади на подоју, нарочито у групи тамно пигментованих испитаника.

У студији која је испитивала вредност 25(OH)D у серуму мајки које су добијале 2000 (1600 IU витамина D₂ и 400 IU витамина D₃) и 4000 IU/дан витамина Д, дошло је до повећања концентрације 25(OH)D у обема групама. Концентрација витамина Д у млеку је порасла за 34,2 IU/L у групи која је добијала 2000 IU/дан, а за 94,2 IU/L у групи која је добијала 4000 IU витамина Д дневно. Закључено је, да, мајчин унос витамина Д у количини од 4000 IU дневно, може да постигне значајан напредак ка побољшању статуса витамина Д, и код мајки, и код деце која су на подоју, а да не дође до интоксикације витамином Д (Hollis and Wagner, 2004).

Унос хране сиромашне витамином Д, недовољно излагање сунчевим зрацима у деце и одраслих захтева повећан унос витамина Д (800-1000 IU/дан).

Потхрањеност (хипотрофија), лоши социоекономски статус, лоша обавештеност мајки о правилној исхрани деце у периоду одојчета и малог детета (друга и трећа година живота), придружене болести (атопијска конституција, алергијске болести (астма)), болести бубрега, деца из мултипних трудноћа и коришћење појединих лекова, вероватно су утицали на витамин Д статус у наших испитаника. У току нашег истраживања утврђена је ВДД у детета са нефротским синдромом, што одговара налазима приказаним у литератури.

Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у деце у односу на боју коже

Као један од значајних етиолошких фактора дефицита витамина Д, често се у литератури помиње и пребојеност коже.

Добијени резултати нашег истраживања показују да постоји статистички значајна разлика у статусу витамина Д између испитиване деце беле расе и деце са тамно пребојеном кожом ($p=0,0123$). Није нађена статистички значајна разлика у групи испитиване одојчади ($p=0,1472$), док је статистички значајна разлика ($p=0,0168$) у статусу витамина Д у односу на пребојеност коже (бела раса и роми), нађена у групи испитиване мале деце. Учесталост витамин Д дефицијенције била је већа у мале деце са тамно пребојеном кожом. Ово може да се објасни, вероватно, и мањим уносом калцијума путем хране у мале деце. Уносом 2 шоље (500 ml) крављег млека дневно, одржава се концентрација $25(\text{OH})\text{D}>30 \text{ ng/ml}$ са минималним негативним утицајем серумског феритина у већини мале деце. Деца са тамнијом бојом коже не примају витамин Д током зиме, тако да је у зимском периоду у ове деце неопходно да се унесе 3-4 шоље млека, како би се одржала концентрација $25(\text{OH})\text{D}>30 \text{ ng/ml}$. У групи испитиване мале деце, као узрок ВДД, осим тамно пребојене коже (меланина), који спречава сунчеве зраке да продру у кожу и тако онемогућава стварање витамина Д, постојала је удруженост других фактора, вероватно одговорних за дефицит витамина Д, као што су: ексклузивни подој, неадекватна немлечна исхрана, исхрана сиромашна у витамину Д и калцијуму, потхрањеност (мала телесна тежина за узраст и висину), лош социоекономски статус, придружена сидеропенијска анемија

Повећана учесталост ВДД у испитиване одојчади и мале деце са тамно пребојеном кожом се објашњава чињеницом да јача пигментација подразумева веће присуство меланина у кожи. Меланин је пигмент који спречава сунчеве зраке да продру у кожу и тако може онемогућити стварање витамина Д.

Жене које имају тамнију кожу и жене које не излажу довољно своју кожу сунцу чешће имају недостатак витамина Д (Wagner and Greer, 2008).

У недавним истраживањима, где је откривено 166 случајева витамин Д дефицитарног рахитиса у америчке деце млађе од 5 година у периоду од 1986 и 2003. Године, 83% су Афроамеричка деца, а 96% деце је било на подоју (Weisberg, et al. 2004). У Северној Каролини пријављено је 30 случајева рахитиса деце на подоју из групе Афроамеричке деце у периоду између 1990. и 1999. године, и 17 случајева у периоду од 1998 и 1999. године (Kreiter, et al. 2000). Истраживање из Велике Британије утврдило је да око 1 у 100 деце која нису беле расе има рахитис (Ashraf and Mughal, 2002). Рахитис је чешћи код деце која имају тамнију кожу и код деце који су на подоју, него деца храњена на флашицу (Ashraf and Mughal, 2002).

У студији у урбаној амбуланти у САД-у, где је испитивана концентрација 25(OH)D у серуму 380 здраве одојчади и мале деце утврђена је приближна учесталост недостатка витамина Д, а пигментација коже није утицала на учесталост витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције (Gordon, et al. 2008).

Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у деце у односу на суплементацију витамина Д

Због глобалне појаве инсуфицијенције и дефицијенције витамина Д у деце, који представљају често битан етиопатогенетски чинилац у развоју разних малигних, аутоимунних, дегенеративних, алергијских и других обољења, се, (Carlberg, 2014) у циљу очувања здравља, данас додатни унос витамина Д храном и суплементима сматра неопходним (Prentice, 2008). То се односи на сва животна раздобља, а посебно на периоде раста и развоја, гравидитета и лактације (Bendik, et al. 2014).

На основу начина и количине уноса препоручене дневне дозе витамина Д (400 ИЈ) у првој години живота, издвојили смо две групе испитиване одојчади: одојчад која су добијала адекватну профилаксу витамина Д и одојчад са неадекватном профилаксом витамина Д.

Адекватну профилаксу (суплементацију витамина Д) у првој години живота добило је 75% испитиване одојчади. Ниједно од испитиване одојчади које је добијало адекватну профилаксу није имало тешку дефицијенцију витамина Д. Дефицијенција витамина Д је била присутна у 16% одојчади са адекватном профилаксом, инсуфицијенција у 24%, а оптималне вредности витамина Д биле су заступљене у 60% испитаника. Тешку дефицијенцију је имало 33%, дефицијенцију 17%, инсуфицијенцију 22% одојчади која нису добијала адекватну профилаксу витамина Д. Оптималне вредности витамина Д нађене су у 5 одојчади и поред неадекватне профилаксе витамина Д, што се објашњава оптималним матерналним статусом витамина Д који је дете наследило трансплацентарно, правилном исхраном у првој години живота, евентуално и генетским факторима који су често одговорни за статус витамина Д у одојчади.

Између групе одојчади са адекватном и неадекватном профилаксом витамина Д у првој години живота утврђена је статистички значајна разлика у учесталости витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције ($p=0,0001$).

На основу наших резултата, подаци о већој учесталости витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције у одојчади услед неадекватне профилаксе витамина Д, поклапају се са резултатима многобројних истраживања, у којима недовољна суплементација витамина Д у првој години живота, представља један од главних фактора ВДД у деце.

Осим адекватне, препоручене суплементације витамина Д у првој години живота (400 IU/дан - досадашње препоруке), доказано је, да на вредност витамина Д у организму имају улогу и многи други фактори. На концентрацију витамина Д у серуму значајно утичу и матернални витамин Д, боја коже, социоекономски статус, у великом проценту присутан ексклузивни подој, неадекватна допунска исхрана, потхрањеност, као и индивидуални генетски фактори. Удруженост подоја, нарочито ексклузивни подој, који је у великом проценту био заступљен међу испитиваном одојчади и малом децом (узраста до 2 године), пребојеност коже, потхрањеност, анемија, гојазност, непозната концентрација матерналног витамина Д, одојчад рођена у зимском периоду и често недовољно излагање коже сунчевим зрацима су највероватније, у великом проценту били узрок витамин Д инсуфицијенције и дефицијенције у испитиване деце.

Ниво 25(OH)D у серуму постигнут уношењем перорално исте дозе витамина Д варира код појединаца (Heaney, et al. 2003; Aloia, et al. 2008). Вредности витамина Д у серуму који су битни у настајању клиничких симптома и знакова вероватно зависе од уноса калцијума, расе, старости, количине масти у телу и индивидуалних генетских фактора, и сви могу утицати на хомеостазу калцијума у организму. Генетичка варијабилност представљена полиморфизмом појединих гена у метаболичком путу витаминима Д објашњава неке од интериндивидуалних варијабилности концентрације 25(OH)D, нарочито различитост ензима 7-дехидрохолестерол редуктазе у кожи, цитохром P450 25-хидроксилазе у јетри, и витамин Д-везујућег протеина у циркулацији (Ahn, et al. 2010).

Без обзира на многобројна досадашња истраживања, још увек нису направљене дугорочне студије које би коначно показале, колике су тачне дневне потребе деце за витамином Д која имају недостатак и инсуфицијенцију овог витамина у серуму. Ове студије треба да утврде колика је адекватна количина витамина Д која је неопходна да се унесе у организам током дана како би се постигао оптимални ниво 25(OH)D у серуму од 30 ng/ml.

Америчко друштво ендокринолога дало је најновије смернице, на основу којих се одојчади препоручује 400-1000 IU/дан витамина Д, за децу старију од годину дана 600-1000 IU/дан, док особе старије од 19 година треба да узимају 1500-2000 IU/дан

витамина Д, како би одржале ниво 25(OH)D у серуму на вредности изнад оптималног нивоа од 30 ng/ml (Paramyothin and Holick, 2012).

У току нашег истраживања дефинисано је постојање гојазности (обезитета) код 11-оро деце (>P₉₇). Једно дете (узраста 15 месеци), је, поред гојазности, имало, сидеропенијску анемију, атопијску конституцију и тешку дефицијенцију витамина Д. Једно гојазно дете, узраста 3 године, је имало концентрацију 25(OH)D < 10ng/ml у серуму, док су преостала 5 испитаника имала дефицијенцију и инсуфицијенцију витамина Д. На основу малог броја узорка, не можемо да тврдимо да је гојазност једини узрок витамин Д дефицијенције (ВДД) у испитиване гојазне деце.

У гојазне деце се препоручује суплементација витамином Д када су вредности 25(OH)D у серуму < 20ng/ml (Paxton, et al. 2013).

Знамо да су рецептори за витамин Д присутни у многим ћелијама и ткивима у организму, као и ензим 25(OH)D-1 α -хидроксилаза, укључујући и доказе за улогу витамина Д у адипогенези и метаболизму адипоцита, чиме се делимично могу објаснити наведени ефекти.

Већина налаза о сниженој концентрацији витамина Д у гојазне деце, указују на то, да су потребе гојазне деце за витамином Д веће, него у деце са нормалном тежином за узраст и висину. Пошто је добијање адекватне количине витамина Д путем сунчевих зрака због недоступности, али и бриге због могућег рака коже услед претераног излагању УВ зрацима, а храном се не може унети довољно витамина Д, суплементација витамина Д у гојазне деце је оправдана. Смањење енергетског уноса и повећана физичка активност у циљу смањења телесне тежине у гојазне деце, могу да побољшају лош статус витамина Д.

Оба витамина, Д₂ и Д₃ се два пута хидролизују до стварања активног облика 1,25(OH)₂D (калцитриола) које се дешава у присуству ензима 1 α -хидроксилазе. Иако се овај ензим класично идентификује у проксималним тубулима бубрега, експресија гена овог ензима је присутна и на многим другим ткивима, мозга, панкреаса, имунолошког и масног ткива (Li, et al. 2008; Zehnder, et al. 2001). Активација 25(OH)D резултује повишеним нивоом циркулишућег 1,25(OH)₂D која се одвија у бубрезима, који се затим везује у циљним ткивима. Екстаренална синтеза 1,25(OH)₂D изгледа да делује локално везивањем за ВДР присутне унутар истих или суседних ћелија.

Поред органа одговорних за калцијум/фосфат хомеостазу, ВДР су изражени у различитим ткивима и ћелијама, као што су и хепатоцити, миоцити, адипоцити, бета-ћелије панкреаса, и неколико врста имуних ћелија, од којих су све повезане са

гојазношћу и њеним компликацијама (Wang, et al. 2012; Ding, et al. 2012; Mitri, et al. 2011).

Ефекат вишка телесне масти у телу теоретски:

1) повећава метаболички клиренс витамина Д и његових метаболита кроз појачано уношење,

2) смањује биодоступност витамина Д једном депонован у адипоцитима и/или

3) ствара волуметријско разблажење витамина Д због веће телесне масе (Drincic, et al. 2012).

Лонгитудуналном студијом деце у бразилском Амазону нађен је ефекат гена за гојазност (FTO rs9939609) који је израженији код деце са недовољним статусом витамина Д (Lourenco, et al. 2014).

Витамин Д изгледа да има важну улогу у масном ткиву и његовим метаболичким процесима, али молекуларна основа интеракције 25(OH)D, 1,25(OH)₂D и ВДР после дељења у масном ткиву, нису добро разјашњени.

Гени за ВДР и ензими у метаболизму витамина Д (CYP27A1, CYP27B1) нађени су, и у људским, и у животињским адипоцитима (Ding, et al. 2012; Zoico, et al. 2014).

Висока преваленца ВДД у одојчади са малом порођајном масом (ПМ<2500г), као и деце са клиничким знацима рахитиса у раном узрасту, наглашава потребу да се испита утицај различитих доза витамина Д у овим групама одојчади, како би се идентификовала оптимална доза (Agarwalet al. 2012).

Дискусија резултата истраживања статуса витамина Д у деце са клиничким знацима недостатка витамина Д, и у наизглед здраве одојчади и мале деце

На основу резултата истраживања статуса витамина Д у деце са клиничким знацима недостатка витамина Д, и у групи наизглед здраве одојчади и мале деце, нађено је да је, 31% испитиване деце са тешком дефицијенцијом, 40% са дефицијенцијом и 20% са инсуфицијенцијом витамина Д имало клиничке знаке који указују да постоји ВДД. Из резултата нашег истраживања примећујемо да је велики проценат наизглед здраве испитиване одојчади и мале деце (који нису имали типичне клиничке знакове и симптоме који указују на недостатак витамина Д) имало ниже концентрације 25(OH)D у серуму од оптималних вредности. У групи наизглед здраве одојчади и мале деце, 49% испитаника је имало ВДД (13 деце је имало тежак дефицит витамина Д, 21 дефицијенцију, а 22 инсуфицијенцију витамина Д).

Наша истраживања се поклапају са многим студијама у свету, где је доказано да је субоптималан статус витамина Д, $25(\text{OH})\text{D} \leq 30 \text{ ng/ml}$, врло чест у наизглед здраве деце (Gordon, et al. 2008).

Клиничке последице благог недостатка витамина Д су често мање препознатљиве или уопште нису испољене. Рани симптоми недостатка витамина Д су често неспецифични, тако да их је често тешко препознати. Из анкетних одговора добијали смо податак да ли се деца обилно зноје (нарочито ноћу), што је био и најчешћи клинички знак који су родитељи пријављивали. У клиничке знаке који указују на недостатак витамина Д, убрајали смо, четвртасту главу (*caput quadratum*), знак који у појединим случајевима није тачно указивао да ли се ради о недостатку витамина Д (рахитису), или о наслеђу, и остале, у уводу наведене знаке рахитиса. Код витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције су у литератури описани многи знаци и симптоми које и родитељи тешко уоче (нерасположеност ("као да му нешто фали"), смањена брзина растења, квалитет сна (слабо спава и лако се буди) и сл. У старије одојчади из анкетних одговора добијали смо податак да ли дете самостално седи, стоји, да ли хода (за одређени узраст). Уписивали смо и знаке, који као изоловани (без лабораторијске и радиолошке потврде) не указују на рахитис, као што су: перзистирање велике фонтанеле (након времена предвиђеног за затварање), број зуба (дентиција) и промене на зубима (наслаге на глеђи), екстензивни каријес, низак раст, скелетни деформитети (на грудној кости, костима главе, карлице и екстремитета), мишићна слабост и др.

У истраживању Холика и сарадника, нађена је повезаност витамин Д дефицијенције и клиничке слике детета. У случајевима где су вредности серумског $25(\text{OH})\text{D}$ биле ниже од 11 до 15 ng/ml су приметили код одојчади и мале деце аномалије скелета карактеристичне за витамин Д зависни рахитис (Holick, 2006; Specker, et al. 1992).

У узорку од 618 деце из три групе (Бангладеш, Индија и Пакистан) узраста две године које живе у Великој Британији, за анализу гвожђа и $25(\text{OH})\text{D}$ у серуму, научници су у 20-34% у све три етничке групе нашли вредност $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/ml}$, а 13-18% је имало вредности $25(\text{OH})\text{D} < 8 \text{ ng/ml}$. У 20-29% деце нађена је концентрација $\text{Hgb} < 110 \text{ g/L}$, што указује на сидеропенијску анемију. Сва испитивана деца су била здрава и нису имала знаке рахитиса. Око 25% испитиване деце је узимало суплементе у облику капи које су садржале витамине А, Ц и Д. Вишеструка регресивна анализа је показала да је дефицит витамина Д у све три групе био повезан са чињеницом да та деца нису добијала препоручене дозе за суплементацију. Вредности испитиване деце

код којих је вредност Hb била нижа од 110 g/L су биле повезане са концентрацијама 25(OH)D<10 ng/ml (Lawson, et al. 1998; Grindulis, et al. 1986).

На основу броја пријављене одојчади и мале деце оболеле од рахитиса у последњих 15 година, многи научници сматрају да је у последње време тај број у порасту. Већина деце оболеле од рахитиса су из групе Афроамеричке деце која су била на подоју, без суплементације витамином Д. У периоду између 1990. године и 1999. у Северној Каролини је пријављено 30 случајева рахитиса у деце која су била на подоју, док је у периоду између 1998. и 1999. године пријављено 17 оболелих од рахитиса (Kreiter, et al. 2000). Ово повећање броја случајева рахитиса из Северне Каролине одговара порасту стопе дојења од 5,2 на 34,7% у периоду од 1988. и 1998. године у жена из Северне Каролине, како одојчади, тако и мале деце (продужено, често ексклузивнодојење) (Kreiter, et al. 2000).

Приближни налази претходним појавили су се у чланку који је пријавио 166 случајева витамин Д зависног рахитиса у америчке деце млађе од 5 година у периоду између 1986. и 2003. године (Weisberg, et al. 2004). Случајеви рахитиса испитиване деце јавио се у 83% Афроамериканаца, а 96% њих је било на подоју (Weisberg, et al. 2004).

Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на хематолошки статус одојчади и мале деце

Током истраживања утицаја витамина Д на хематолошки статус испитиване одојчади и мале деце, нашли смо да је 49 (32,7%) испитаника имало вредност Hb<110 g/L.

Сматрамо, да је велика учесталост анемије у деце овог узраста, последица многобројних етиолошких фактора, као што су: подој, често продужен и ексклузивни подој, неадекватна допунска (немлечна исхрана), која подразумева, у одојчади, касно увођење немлечне хране, неадекватан унос воћа као значајног извора витамина Ц који учествује у претварању фери јона из хране у фери облик (јер се једино као такво гвожђе ресорбује), смањен унос поврћа, зеленог лиснатог поврћа, махунарки, меса и жуманцета, као главних извора гвожђа у храни.

Мајке су често слабо информисане о правилној исхрани у периоду одојчета и малог детета. Из анкетних одговора добили смо податак да велики проценат мајки које доје своју децу, и након четвртог месеца живота, превасходно доје. Најчешће осим подоја, деци дају индустријски направљене сокове, воћне, и кашице од поврћа (за које

је доказано да садрже мали проценат воћа и поврћа, као доброг извора витамина Ц), као и индустријски направљене кашице са месом, у којима има недовољно меса, а самим тим и гвожђа, док велики проценат садржаја кашица, чини скроб, који служи згушњавању смее, како би се само повећала запремина хране. Неке од мајки, жуманац, као добар извор гвожђа, у облику у коме се најбоље ресорбује, често нису давале деци до краја прве године живота детета.

Месо, које у себи садржи велике количине гвожђа у хем облику које је искористљивије него оно из биљних извора и важан је извор витамина Б12, кога нема у биљној храни, а који је потребан у еритропоези, велики проценат мајки који није правилно информисан о исхрани детета у првој години, није давао свом детету до краја прве године живота.

Резерве гвожђа које деца наслеђују од мајки су често недовољне. Нарочито су анемична била одојчад мајки које су биле анемичне у току трудноће, и које нису узимале препарате гвожђа у току трудноће. Стручњаци SZO препоручују да све труднице, без обзира на вредности периферне крвне слике, социјално-економски статус и начин исхране, добијају гвожђе (per os), за све време трудноће. Велики проценат трудница га тешко подноси, посебно у првим месецима, тако да већина перинатолога предлаже да се препарати гвожђа, заједно са препаратима фолне киселине, дају за све време друге половине трудноће, и по Greenhillu, још три месеца након порођаја.

Многи аутори сматрају да је стање исхрањености мајке пре зачећа од изузетног значаја, а Baird чак сматра да је исхрана и хематолошки статус у овом периоду, значајнији од исхране у току трудноће (Baird, 1995).

Желудачна киселина и витамин Ц повећавају, а фосфати, оксалати и целулоза (влакнасте материје) смањују апсорпцију гвожђа из црева. Деца са малом порођајном масом, деца из мултипних трудноћа (која нису добијала препоручене профилактичке дозе препарата гвожђа), са кратким размаком између трудноћа, потхрањена деца, некад и гојазна деца су често била и анемична. У великом проценту у наших испитаника су деца након подоја добијала кравље млеко (које није обогаћено гвожђем), и које као храна треба да буде строго не препоручљиво као основна храна пре 12 месеци (Hopkins, et al. 2007).

На основу добијених резултата примећујемо да је подој био заступљен у великом проценту (79%) наших испитаника у првој и другој години живота.

Исхрана мале деце узраста 13 до 24 месеца живота је у већем проценту спроведена мимо препорука о правилној исхрани деце изнад прве године живота.

Анемија је била присутна у већини деце која су се неправилно хранила у првој години живота, и код којих није препознат дефицит гвожђа и није спроведена адекватна терапија. Мала деца која су узимала велике количине млека (>500 ml/дан) у другој години живота, су претежно била анемична. Дневне количине млека одојчади старијој од шест месеци треба ограничити на литар, а старијој од годину дана на пола литра (Schwartz, 2000).

Добијени резултати представљени на графикону и табели показују да је тешку дефицијенцију и анемију имало 39%, дефицијенцију и анемију 25%, инсуфицијенцију и анемију 16% испитаника. Оптималну вредност витамина Д и анемију је имало 20% испитаника, што се слаже са већином истраживања о удружености гвожђе дефицитарне анемије (СА) и витамин Д дефицијенције (ВДД).

У нашем истраживању, утврдили смо, да 5% деце са тешком дефицијенцијом, 23% са дефицијенцијом и 21% са инсуфицијенцијом витамина Д, (49% са ВДД), није било анемично. Код 51% испитаника су нађене нормалне вредности витамина Д у серуму и концентрација $Hb \geq 110$ g/L. Добијени резултати указују на повећану удруженост витамин Д дефицијенције (ВДД) и сидеропенијске анемије у испитиване одојчади и мале деце, на шта указује добијена статистички значајна разлика ($p=0,0091$).

Испитивањем корелације концентрације витамина Д у серуму и хемоглобина (Hb) добијена је статистички значајна корелација ($r=0,3189$). Добијена је статистички значајна разлика ($p=0,0001$) између вредности 25(OH)D и вредности Hb у испитиване одојчади и мале деце, и у групи одојчади ($r=0,315$; $p=0,0066$), и у групи испитиване мале деце ($r=0,420$, $p=0,0001$).

Упоредјујући резултате наших истраживања о удружености анемије и витамин Д дефицијенције, наишли смо на многобројна истраживања која указују на повећану учесталост феродефицитарне (нутритивне) анемије код одојчади и мале деце са витамин Д дефицијенцијом.

Хопкинс-Лед студија у којој је праћен ниво витамина Д и хемоглобина у 10400 деце указује да су нивои витамина Д стално нижи код деце са ниским нивоом хемоглобина. Вредности $Hgb < 110$ g/L које указују на анемију, биле су присутне у великом проценту, чак и у деце са инсуфицијенцијом (благим недостатком, субоптималним) витамином Д у серуму, $25(OH)D < 30$ ng/ml ($p=0.006$). У деце са витамин Д дефицијенцијом, учесталост анемије је била скоро двострука ($p=0,004$).

Резултати истраживања на педијатријском одељењу у болници у Јордану, октобра месеца 2012. године, одређиван је ниво Hb у односу на статус витамина Д код

здраве одојчади и мале деце узраста од 6-36 месеци живота. Учесталост анемије у 204 испитиване одојчади и мале деце износила је 40 (4%). Учесталост анемије у одојчади (N=110) је била 51 (8%), док је учесталост анемије у мале деце (N=93) била 26 (9%). Није нађена веза између статуса витамина Д и анемије у испитиване одојчади и мале деце, тако да је постављен закључак да недостатак витамина Д није фактор ризика за анемију код одојчади и мале деце (Abdul-Razzak, et al. 2012).

За синтезу гвожђа неопходан је витамин Д, а њихов заједнички недостатак у деце је јако чест (мај 2012.). Сматра се, да се конверзија витамина Д у јетри смањује ако нема довољно гвожђа у организму. Од 13 новорођенчади са анемијом, 9 је имало низак ниво 25(OH)D < 10 ng/ml. Ова деца су у терапији добијала гвожђе, након чега су се вредности серумског гвожђа и витамина Д повећале (Meredith, et al. 2013).

Према испитиваним студијама, еритроцити се брже обнове код особа са вишим нивоом витамина Д (Gaweda, et al. 2009).

Да ниске вредности витамина Д код деце имају везу са анемијом у деце доказано је у студији 9400 деце узраста од 2-18 година, где су вредности 25(OH)D < 20 ng/ml за 50% повећавале ризик за анемију. Повећање вредности витамина Д у серуму за сваки ng/ml, доводио је до смањења ризика за анемију од око 3%. Само 1% деце је имало сидеропенијску анемију (СА), док је 9% црне деце имало СА.

Већа је шанса да су деца витамин Д дефицијентна (ВДД), ако су анемична (Јануар 2012.). Поставља се питање да ли је неопходно давање суплемената гвожђа како би се лечио дефицит витамина Д (ВДД).

Витамин Д је неопходан да помогне телу да функционише нормално. Важан утицај витамина Д је да помогне еритроцитима да користе гвожђе, а недостатак витамина Д у организму је повезан са гвожђе дефицитарном анемијом. Чак и средње ниске вредности витамина у дечјем организму могу условити озбиљне поремећаје у организму (Hall, 2010).

Као доказ комплексности између ниске вредности витамина Д и хемоглобина, оксигенисаног протеина у црвеним крвним зрнцима, указује неколико механизма који могу да објасне везу између витамина Д и анемије, укључујући ефекат витамина Д на производњу црвених крвних зрнаца у коштаном сржи, као и способност витамина Д у регулацији имунолошких упала, које су познате као катализатори анемије.

Фактори ризика за анемије укључују: исхрану сиромашну гвожђем и фолатима, тешке болести као што су унутрашње крварење, болести бубрега, рак, дијабетес, ХИВ, болести јетре и низак ниво витамина Д (Heldenberg, et al. 1992).

Постоји велики број студија које повезују нижи ниво витамина Д и већи ризик од анемије:

- У аустралијској студији особе са нехолестазним хроничним болестима јетре имају нижи ниво витамина Д повезан за анемију.

- Труднице у Танзанији са ниским нивоом витамина Д у односу на оне са одговарајућим нивоима витамина Д. Жене са ниским нивоом витамина Д су имале много већи ризик од анемије.

- У Сједињеним државама, 41% пацијената са хроничном болешћу бубрега је имало анемију. Низак ниво витамина Д је повезан са нижим нивоима хемоглобина и анемијом.

- Студија у Лос Анђелесу пронашла је везу између недостатка витамина Д и анемије.

- Америчка студија у односу људи са, и без анемије, показала је да особе са анемијом имају веће шансе да имају низак ниво витамина Д.

- Друга студија у Америци показује директну везу између нивоа витамина Д и максималне потрошње кисеоника.

У студији у Денверу 2011. године, која је разматрала концентрацију хемоглобина и витамин Д статус у 10410 деце узраста од 1-21 године, закључено је да је ВДД повезана са већим ризиком од анемије код наоко здраве деце, док је ВДД била више повезана са нижим вредностима Нв у црне деце, у односу на децу беле расе (Meredith A. Atkinson, et al 2011).

Црна деца су имала већу стопу анемије и ВДД у односу на децу беле расе (14% према 2%) и ниже концентрације 25(OH)D, али се ризик за анемију у црне деце није повећао, док су концентрације 25(OH)D у црне деце далеко мање пале у односу на концентрацију 25(OH)D деце беле расе (Meredith A. Atkinson, et al 2013).

Америчко удружење за клиничку исхрану је у свом истраживању у 9 од 17 испитиване одојчади (узраста 10.5 +/- 4.3) са анемијом нашло вредности витамина Д испод нормалних вредности, 25(OH)D < 10 ng/ml, иако су сва одојчад добијала 10 микрограма витамина Д дневно од навршених месец дана живота. Новорођенчад су добила гвожђе - декстран (Имферон) интрамускуларно. Услед коришћења гвожђа декстран, дошло је до повећања хемоглобина и концентрације гвожђа у серуму, као и концентрације 25(OH)D и 24,25(OH)2D. Знамо да недостатак гвожђа смањује апсорпцију масти и витамина А из црева. Због тога се сматра да ће и апсорпција витамина Д такође бити смањена. То може узроковати развоју недостатак витамина Д.

Овим се објашњава да суплементација гвожђа у деце може довести до боље апсорпције витамина Д у танком цреву, и на тај начин повећати концентрацију витамина Д у плазми (Heldenberg, et al. 1992).

Иако до сада нема пријављених студија да витамин Д спречава анемију, на основу резултата за многе друге болести, као што су хроничне болести бубрега, ниво витамина Д изнад 30-40 ng/ml може повећати број еритроцита у серуму и оксигенацију крви (William, et al.; Lac, et al. 2010).

Према испитиваним студијама, еритроцити се брже обнове код особа са вишим нивоом витамина Д (Gaweda, et al. 2009).

Jeffrey Fadrowski, M.D., M.H.S., дечји нефролог у Johns Hopkins Children's Centru тврди, да ако даља истраживања указују на утицај ниских вредности витамина Д у серуму деце, између осталог, као фактор ризика за анемију, онда ће се лакше "носити" са суплементацијом витамина Д у деце (Atkinson, et al. 2013).

Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на биохемијске варијабле у одојчади и мале деце

Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију укупног калцијума у одојчади и мале деце

Испитујући витамин Д статус у односу на концентрацију укупног калцијума у серуму ($<1,9 \text{ mmol/L}$) у групи испитиване одојчади и мале деце, нађене су концентрације $\text{Ca} < 1,9 \text{ mmol/L}$ у осморо испитиване одојчади и мале деце. Троје деце са тешком дефицијенцијом, једно са дефицијенцијом, једно са инсуфицијенцијом и двоје са оптималним вредностима витамина Д у серуму је имало концентрацију укупног калцијума $< 1,9 \text{ mmol/L}$.

Као што знамо, најважнији ефекат витамина Д је апсорпција калцијума. У ВДД, са смањењем апсорпције калцијума, према тренутној теорији, долази до повећања у синтези РТН услед секундарног хиперпаратиреоидизма. Он повећава калцијум у серуму акутном мобилизацијом калцијума из костију.

Због распрострањености недостатка витамина Д и инсуфицијенције код одојчади и деце, важно је да се утврди најбоље време детекције количине 25(OH)D у серуму. Стручњаци сматрају да се ниво витамина Д проверава у случају хипокалциемије, или,

ако су присутни неки симптоми или знаци рахитиса, као и у случајевима фрактура у одсуству повреде јачег интензитета (Munns, et al. 2006).

Могуће је да низак ниво витамина Д изазове нешто мало повишену концентрацију PTH, док низак ниво витамина Д никада неће повећати концентрацију Са у крви.

Особе са ниским нивоом витамина Д у крви могу развити низак ниво Са у крви, али су резерве у костима толике, да скоро све особе са ниским концентрацијама 25(OH)D због чињенице да не добијају довољно витамина Д у исхрани или се не излажу сунчевим зрацима ће имати нормалне концентрације Са у крви.

Недостатак витамина Д доводи до смањене апсорпције калцијума из хране, без обзира на количину калцијума коју уносимо. Уколико организам не добија довољну количину калцијума овим путем, неопходна количина калцијума се обезбеђује његовим повлачењем из костију. Као последица овог процеса јавља се смањење густине коштаног ткива (остеопенија), а затим и остеопороза. Организам настоји да одржи вредности калцијума у крви у оквиру нормалних вредности на било који начин, јер је калцијум неопходан за функционисање плућа, мишића, мозга, срца.

Иако је сунце уобичајени извор витамина Д, исхрана је наравно извор калцијума. Посебно је важно да се спречи недостатак витамина Д код деце са ограниченим уносом калцијума.

Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију неорганског фосфата у одојчади и мале деце

У нашем истраживању о утицају витамина Д на концентрацију неорганског фосфата у серуму, добијене вредности неорганског фосфата су се у великом проценту налазиле у границама нормалних вредности. Хипофосфатемија ($<1,1$ mmol/L) је нађена само у 6 испитиване одојчади и мале деце, 5 у групи са тешком дефицијенцијом витамина Д, и 1 у групи деце са оптималним вредностима витамина Д, што се слаже са резултатима многобројних истраживања.

Могу се уочити многе варијације у току лабораторијских претрага. Не ретко, деца са изразитом хипокалциемијом и секундарним хиперпаратиреоидизмом, имају нормалан или повишен ниво фосфата, што је могуће услед утицаја паратиroidног хормона (PTH), како на кости, тако и на бубреге услед продуженог недостатка витамина Д (Robinson, et al. 2006; Ladhani, et al. 2004).

То може довести до забуне са хипопаратироидизмом или псеудохипопаратироидизмом, када су вредности калцијума и фосфата у серуму раније доступни, пре резултата 25(OH)D и PTH у серуму (Robinson, et al. 2006). Концентрација калцитриола (1,25(OH)2D) може бити ниска, нормална или висока у време постављања дијагнозе, и немају значаја у постављању дијагнозе.

Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију алкалне фосфатазе (ALP) у одојчади и мале деце

Разматрајући резултате концентрације ALP у серуму испитаника у односу на статус витамина Д утврдили смо повишену вредност ALP, у 45% испитаника са тешком дефицијенцијом, 20% са дефицијенцијом, 20% са инсуфицијенцијом и у 15% испитаника са оптималним вредностима витамина Д у серуму.

Највећи проценат деце са повишеном ALP је био присутан у деце са тешком инсуфицијенцијом (45%). У 3 случаја су вредности ALP биле повишене у деце са оптималним вредностима витамина Д у серуму. Није нађена статистички значајна разлика између концентрације ALP и концентрације 25(OH)D у испитиване одојчади и мале деце ($p=0,07$)

Студија више центара, спроведена је у Националној болници Медицинског факултета, као и у Националном медицинском центру Медикаре болнице, Карачи, у временском периоду од јануара до октобра 2009. године, којом су обрађени пацијенти са благим недостатком (инсуфицијенцијом) витамина Д (25(OH)D=20-29 ng/ml), пацијенти са умереним недостатком витамина Д (25(OH)D=5-19 ng/ml) и тешким недостатком витамина Д (25(OH)D<5 ng/ml). За тестирање корелације серумских нивоа алкалне фосфатазе са нивоом витамина Д у серуму коришћен је Пирсонов тест. Као статистички значајна разлика узимане су вредности <0.05 . Од 110 узорака, 23% је имало благи недостатак, односно инсуфицијенцију витамина Д, 55% умерени, а 19,1% је имало тежак недостатак витамина Д. Сви испитаници, из све три групе су имали вредности алкалне фосфатазе у нормалним границама, а укупна средња вредност ензима ALP је износила $135,97 \pm 68,141$ IU/L. Највише вредности алкалне фосфатазе (ALP) су нађене у групи испитаника са умереном дефицијенцијом витамина Д. Коефицијент корелације алкална фосфатаза и нивоа 25(OH)D у серуму је $r=0,05$ ($p=0,593$).

Тестирањем, у једној студији током 2012. године, показано је да нема статистички значајне разлике ($p=0,07$) између концентрације ALP и концентрације 25(OH)D у испитиване одојчади и мале деце. Ова студија је дошла до закључка, да вредности серумског витамина Д₃ (25(OH)D), нису увек у корелацији са повећаним серумским алкалним фосфатазама (Shaheen, et al. 2012). Самим тим, алкална фосфатаза се не може користити као скрининг тест како би се искључио недостатак витамина Д.

Неке студије указују на то, да иако сва деца са радиографским доказом рахитиса имају низак ниво витамина Д, немају сва деца и високу концентрацију ALP, тако да је радиографија зглоба (дисталних крајева радијуса и улне, односно, тибије и фемура), у зависности од узраста, најпоузданији тест за откривање субклиничког рахитиса.

Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију паратиреоидног хормона (PTH) у одојчади и мале деце

У групи деце са тешком дефицијенцијом средња вредност PTH је била 87,6 pg/ml, са дефицијенцијом - 39,4 pg/ml, са инсуфицијенцијом - 16,5 pg/ml, у деце са концентрацијом 25(OH)D <40 ng/ml - 13 pg/ml, <50 ng/ml - 10,5 pg/ml, <60 ng/ml - 8,1 pg/ml и у деце са концентрацијом 25(OH)D <70 ng/ml - 7,4 pg/ml.

У току нашег истраживања примећујемо да су добијене вредности PTH у реципрочном односу са концентрацијом 25(OH)D у серуму испитиване одојчади и мале деце.

Обрнути однос између PTH и 25(OH)D је био пријављен у многим попречним пресецима и студијама у различитим старосним групама (Schoenmakers, et al. 2010). Из добијених резултата видљиво је, да су у групи испитаника са тешком дефицијенцијом, вредности PTH и поред јако ниске концентрације 25(OH)D у серуму испитаника, у великом проценту биле у границама нормалних вредности (<50 pg/ml). У групи деце са дефицијенцијом вредности PTH су биле у границама нормалних, изузев 2 случаја, а у групи испитаника са инсуфицијенцијом (субоптималним статусом витамина Д) и оптималним статусом нису пронађене вредности PTH >50 pg/ml ($r=-0,5999$, $p<0,0001$).

Упоредујући са студијом у урбаној амбуланти у САД-у где је испитана концентрација 25(OH)D у серуму 380 здраве одојчади и мале деце, где је нађено да су обе групе испитаника имале приближну учесталост недостатка витамина Д. Нивои серумског 25(OH)D су били у реципрочном односу са нивоом PTH (у одојчади: $r = -0,27$; $p<0,001$; у мале деце $r = -0,20$; $p= 0,02$) (Gordon, et al. 2008).

Концентрација 25(OH)D у плазми је најчешћи биомаркер за статус витамина Д, јер је његов полуживот релативно дуг. Али, вредности 25(OH)D у плазми не пружају информације о мери у којој витамин Д задовољава функционалне захтеве.

Паратиреоидни хормон (PTH) је предложен као функционални маркер витамин Д статуса, јер је повишен PTH ризик за остеопорозу и може смањити концентрацију витамина Д.

Истраживачи су покушали да категоризују 25(OH)D као довољну код одраслих на основу функционалних резултата везаних за здравље костију (остеомалација, остеопороза, минерални садржај кости, фрактуре, падови). Пошто није постигнут консензус на основу ових параметара, покушали су да користећи обрнуту корелацију између 25(OH)D и PTH концентрације, дефинишу нормалну концентрацију 25(OH)D код одраслих, јер концентрација PTH не зависи директно од сезоне, исхране, или узимања витамина Д (Greer, 2008).

Извештаји испитивања из Северне Америке у којима је мерена концентрација 25(OH)D у 9 деце узраста 2-42 месеца са рахитисом у Канади (Arnaud, 1976). У 3 деце са благим рахитисом, просечна концентрација 25(OH)D у серуму је износила $45,7 \pm 17,5$ nmol/L, док је у 5 деце са умереним рахитисом, 25(OH)D у серуму износила $29,9 \pm 12,5$ nmol/L. Преостало (1) одојче је имало озбиљан рахитис и концентрацију 25(OH)D < 20 nmol/L (< 8 ng/ml). Није изненађујуће што су аутори нашли негативну корелацију ($r = -0,7$) између концентрације 25(OH)D у серуму и концентрације PTH (Arnaud, 1976).

Пошто доступна литература показује да се витамин Д зависни рахитис јавља, и у одојчади и мале деце са концентрацијом у серуму 25(OH)D $> 27,5$ nmol/L (> 11 ng/ml), докази не подржавају коришћење концентрације 25(OH)D у серуму као меродавну анализу у превенцији клиничког рахитиса (Greer, 2008; Arnaud, et al. 1976).

Као што је у уводу објашњено, најважнији ефекат витамина Д је апсорпција калцијума. У ВДД, са смањењем апсорпције калцијума, према тренутној теорији, долази до повећања у синтези PTH услед секундарног хиперпаратиреоидизма. Он повећава калцијум у серуму акутном мобилизацијом калцијума из костију. Ово се дешава индиректно под дејством PTH, али рано, и сматра се да као индикатор ВДД, по најновијим доказима није директно укључен у апсорпцију калцијума (Garg and Mahalle, 2013).

Морамо бити свесни огрочињења PTH, јер је он полипептид који се брзо разграђује пептидазама присутним у крви. Време полураспада му је јако кратко и износи само 3-5 минута (Yamashita, et al. 2003). Због тога, при узимању крви неопходан је

хладан шприц, а крв одмах изцентрифугирана и замрзнута на -20°C до тренутка мерења (Endres, 1989). Ипак, уз одговарајуће мере опреза, РТН се може користити као индикатор ВДД. Други проблем представља горња граница која означава секундарни хиперпаратиреоидизам, а у вези је са ВДД. Ми смо као горњу границу нормалне вредности РТН узели вредност $\sim 65 \text{ pg/ml}$. Произвођачи сматрају да је она превисока да би указала на ВДД. Горња референтна вредност РТН смањена је са 65 pg/ml на 46 pg/ml , при чему су испитаници са ВДД због тога искључени у једној студији (Souberbielle, et al. 2001). Трећа генерација, која се тренутно бави истраживањем вредности РТН, снизила је референтне вредности на $7\text{-}36 \text{ pg/ml}$ у нормокалцемијских особа (John, et al. 1999). Недавно, анализа лабораторијско испитивање засновано на више од 300 000 серумских 25(ОН)D и РТН парова, открило је пораст вредности РТН код приближних вредности 25(ОН)D у серуму (Valcour, et al. 2012). У недавном истраживању спроведеном упоређивањем између 25(ОН)D, РТН и густину костију у индијских адолесцената и одраслих (> 50 година), дошло се до податка да је до значајног погоршања на костима дошло при вредностима РТН од 35 pg/ml за омладину и 55 pg/ml за одрасле (Garg, et al. 2013). Самим тим, лоша минерализација костију, може се узети као показатељ ВДД, али одсуство деминерализације костију, не може да искључи присуство ВДД. Ови подаци указују да повећани нивои маркера као што су ALP, РТН, и ниске вредности Са и неорганског фосфата, су добар показатељ ВДД, али нормални нивои не искључују присуство ВДД (Garg, et al. 2013).

Тренутни докази појашњавају да ниво серумског РТН је у овом тренутку, најбољи индиректни показатељ системских ефеката витамин Д дефицијенције (ВДД). Неопходно је ниво серумског 25(ОН)D тумачити заједно са нивоом РТН, а не изоловано један од другог параметра. То ће такође смањити учесталост ВДД за 50% на глобалном нивоу, јер је само 50% испитаника са нивоом 25(ОН)D $< 10 \text{ ng/ml}$ показало присуство секундарног хиперпаратиреоидизма (Valcour, et al. 2012; Cusano, et al. 2013; Garg, et al. 2013; Yoshida and Stern, 2012; Nordin, 2010; Seibel, 2006; Lu, et al. 2012; Kuchuk, et al. 2009; Vanderschueren, et al. 2013; Hill, et al. 2012; Smith, et al. 2005; Khashayar, et al. 2011; Hashemipour, et al. 2006; Marwaha, et al. 2011).

Тренутне смернице користе различите дефиниције недостатка витамина Д на основу концентрације 25(ОН)D у серуму, што компликује клиничку одлуку о дози витамина Д у превенцији и терапији. Студија која је децембра 2012. године проучавала однос концентрације 25(ОН)D у серуму и паратиреоидног хормона (РТН) у потрази за биохемијску дефиницију недостатка витамина Д код деце, је уочила, да до повећања нивоа РТН долази, када је ниво 25(ОН)D 34 nmol/L ($13,6 \text{ ng/ml}$) или у 95% у 27-41

nmol/L (10 - 16 ng/ml). У 73 (86%) испитиване деце са вредностима 10 - 16 ng/ml су нађене неке биохемијске абнормалности. Сви пацијенти са рахитисом су имало ниво 25(OH)D < 34 нмол/Л (<13,6 ng/ml) и ниво PTH>50 pg/ml.

У овој студији је доказано да је 95,2% пацијената имало хипокалциемију, 70,4% хипофосфатемију, а 69,5% повишену ALP са нивоом 25(OH)D<34 nmol/L и PTH>50 pg/ml.

Самим тим се закључује да праг за рахитис не може да се заснива на изолованим вредностима 25(OH)D у серуму.

Група деце која је имала нормалан унос калцијума, задржала је ниво PTH у границама нормале (Steingrimsdottir, et al. 2005; Aggarwal, et al. 2012). У овој студији добијени су и супротни резултати, повишени ниво PTH код деце са "нормалним" нивоима 25(OH)D, вероватно због ниског уноса калцијума.

Услед велике учесталости инсуфицијенције и дефицијенције витамина Д и ниског уноса калцијума у свету, остају важна питања која се односе на превенцију и допуну.

За разлику од нивоа PTH, ниво Са, фосфата, а нарочито ALP варирају у зависности од узраста и процеса раста.

Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на концентрацију укупних протеина и албумина у одојчади и мале деце

На основу резултата нашег истраживања, закључили смо да не постоји статистички значајна разлика између вредности укупних протеина и албумина у испитиване одојчади и мале деце и статуса витамина Д. Ниске вредности укупних протеина и албумина нађене су само у потхрањене одојчади и мале деце. Неухрањеност и недостатак протеина може да доведе до ВДД смањењем концентрације витамина Д-везујуће протеине у крви. Зато су прецизна антропометријска мерења висине/дужине и телесне масе неопходна при процени концентрације витамина Д.

Дискусија резултата истраживања утицаја витамина Д на специфичне биомаркере метаболизма костију

На основу резултата наших истраживања, и многобројних студија у свету, закључујемо, да је оптимална концентрација витамина Д у серуму контраверзна, и још увек недовољно проучена, нарочито упедијатријској популацији.

Процена нивоа серумског 25(OH)D, главног циркулишућег облика витамина Д је најбољи доступни показатељ статуса витамина Д. Међутим, реагенси за одређивање витамина Д су скупи и нису широко доступни. Због изразито високе преваленције субклиничког недостатка витамина Д, потребан је једноставан и јефтин начин откривања хиповитаминозе витамина Д.

Неопходно је да се направи велики број истраживања како би могли тачно да кажемо колико је витамина Д потребно да би се спречио рахитис. Међутим, то је тежак задатак, и истраживањима нећемо моћи никада да проценимо тачну дозу неопходног витамина Д. Важна је друга ствар коју треба истраживачи и лекари да узму у обзир, а то је чињеница да ли је одређена количина витамина Д деци довољна да задовољи друге здравствене потребе, као и да спречи рахитис. Количина витамина Д која је неопходна деци за очување здравља и превенцију других болести може бити чак и већа, него што је потребно да би се спречио рахитис. Ипак је неопходно још пуно истраживања како би се коначно донела одлука о адекватној суплементацији витамина Д у деце.

Због распрострањености недостатка витамина Д и инсуфицијенције код одојчади и деце, важно је да се утврди најбоље време детекције количине 25(OH)D у серуму. Због чешћег витамин Д недостатка узраста између 1-5 година, него у старије деце, неопходно је мерити ниво 25(OH)D у серуму деце у различитим етничким групама, и различитим периодима у години, јер се значајан недостатак витамина Д у серуму деце јавља неколико месеци раније пре него се испоље симптоми и знаци болести.

Још увек су неопходна многобројна опсежнија истраживања и студије које би потврдиле тачне количине витамина Д неопходне при различитим вредностима 25(OH)D у серуму (Pramyothin and Holick, 2012).

Смернице Ендокриног друштва САД-а препоручују скрининг само у популацији у ризику.

На основу наших испитивања и истраживања у свету, сматрамо да вредност 25(OH)D у серуму, као анализу која је скупа и не спада у рутинске анализе, треба радити у деце са: рахитисом, остеомалацијом, остеопорозом, болестима јетре, хроничним болестима бубрега, малапсорпцијом, цистичном фиброзом, запаљенским болестима црева, јетре, код хиперпаратиреоидизма, и у деце која узимају антиконвулзиве, антиепилептике, гликокортикоиде, антимикотике и холестирамин, деце са тамно пребојеном кожом и деце витамин Д дефицитарних мајки, гојазне ($>P_{97}$ или са $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) и потхрањене деце ($<P_3$), као и у деце са клиничким знацима који указују на недостатак витамина Д, евентуално присуство неспецифичних симптома, као

што су успорен раст, застој у моторном развоју и необична раздражљивост. Важно је одређивати ниво 25(OH)D у серуму код трудница и дојиља како би се на време препознале смањене резерве витамина Д на рођењу.

Ниво 25(OH)D у серуму се користи и за праћење ефикасности терапије витамином Д, као и за откривање недостатка или токсичних доза овог витамина. Стручњаци сматрају да се ниво витамина Д проверава у случају хипокалциемије или ако су присутни неки симптоми или знаци рахитиса, као и у случајевима фрактура у одсуству повреде јачег интензитета (Craig, et al. 2006).

Код деце са једним или више фактора ризика за ниску вредност витамина Д у серуму неопходно је утврдити концентрацију:

- витамина Д (25(OH)D), калцијум (Ca), неоргански фосфат (PO₄) и алкалну фосфатазу (ALP) у серуму,
- код оних са симптомима/знацима дефицијенције витамина Д, обавезно измерити и паратиреоидни хормон (PTH) уз серуму,
- код деце са знацима рахитиса обавезна је Ртг зглоба.

ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата и њиховим упоређивањем са налазима других аутора, могу се донети следећи закључци:

1. Учесталост витамин Д дефицијенције (ВДД) у наших испитаника је велика. Више од половине испитиване одојчади и мале деце (58%) је имало дефицит витамина Д. Тешку дефицијенцију витамина Д је имало 16%, дефицијенцију 23% и инсуфицијенцију 19% испитаника.
2. Витамин Д дефицијенцију (ВДД) је имало 48% одојчади и 69% испитиване мале деце. Утврђена је статистички значајна разлика између броја одојчади и мале деце са ВДД. Већа учесталост ВДД је нађена у узрасту мале деце.
3. У великом проценту испитаника уочена је удруженост ВДД и клиничких знакова који могу да укажу на недостатак витамина Д. И у групи наизглед здраве деце (49% испитаника) утврђена је ВДД.
4. Знатно већа учесталост ВДД била је присутна у испитиване деце са тамно пребојеном кожом, у односу на децу беле расе. У групи испитиване одојчади није утврђена статистички значајна разлика између статуса витамина Д у односу на боју коже, док је статистички значајна разлика између статуса витамина Д и боје коже утврђена у групи испитиване мале деце.
5. Између групе одојчади са адекватном (дневном препорученом дозом) и неадекватном суплементацијом витамина Д у првој години живота, утврђена је статистички значајна разлика у учесталости витамин Д дефицијенције и инсуфицијенције. Ниједно од одојчади која су добијала адекватну профилаксу витамина Д у првој години живота, није имало тешку дефицијенцију витамина Д. И поред адекватне профилаксе, велики проценат испитиване одојчади је имало дефицијенцију и инсуфицијенцију витамина Д.
6. Испитивањем одојчади и мале деце узраста до 24 месеца у односу на врсту млечне исхране, добили смо податак да је велики број наших испитаника у овом узрасту (79%)

био на подоју. У групи деце на подоју, 55% је имало ВДД. Велики проценат испитаника је био на ексклузивном подоју, или је продужено сисало, уз често неадекватну немлечну исхрану (исхрану сиромашну витамином Д и калцијумом). Статистички значајна разлика добијена је између групе деце на ексклузивном подоју и деце на исхрани адаптираним формулама крављег млека. Статистички значајна разлика у статусу витамина Д није утврђена између групе деце на подоју и деце на вештачкој исхрани, и између деце на подоју и деце на ексклузивном или продуженом подоју.

7. Витамин Д дефицијенцију (ВДД) и анемију је имало 80% испитиване одојчади и мале деце. Утврдили смо високо статистички значајну разлику између групе деце са анемијом и присутном ВДД и деце без анемије и присутном ВДД. Највећи проценат анемије је нађен у групи деце са тешком дефицијенцијом витамина Д. И у групи испитиване одојчади, и у групи мале деце уочена је статистички значајна корелација између концентрације 25(ОН)D и концентрације Hb у серуму.
8. Утврђена је статистички значајна корелација између концентрације укупног калцијума у серуму и статуса витамина Д у испитиване одојчади и мале деце.
9. Статистички значајна корелација добијена је између концентрације неорганског фосфата и концентрације 25(ОН)D у серуму испитиване одојчади и мале деце.
10. Статистички значајна корелација није утврђена између концентрације 25(ОН)D и алкалне фосфатазе у серуму испитиване одојчади и мале деце. Овим испитивањем закључили смо да концентрација ALP у серуму није користан параметар за скрининг хиповитаминозе витамина Д.
11. Утврђена је високо статистичка значајна разлика између концентрације 25(ОН)D и паратиреоидног хормона (PTH) у серуму испитиване одојчади и мале деце
12. Тренутни докази појашњавају да је ниво серумског PTH најбољи индиректни показатељ системских ефеката витамин Д дефицијенције (ВДД). Неопходно је ниво серумског 25(ОН)D тумачити заједно са нивоом PTH, а не изоловано један од другог параметра. ALP, PTH и вредност Са и неоргански фосфат су добар показатељ ВДД, али нормални нивои не искључују присуство ВДД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdul-Razzak KK1, Ajlony MJ, Khoursheed AM, Obeidat B. Vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers: a prospective study from Irbid, Jordan. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):839-45
2. Abdul-Razzak KK1, Khoursheed AM, Altawalbeh SM, Obeidat BA, Ajlony MJ. Hb level in relation to vitamin D status in healthy infants and toddlers. *Public Health Nutr.* 2012 Sep;15(9):1683-7
3. Agarwal R1, Virmani D, Jaipal ML, Gupta S, Gupta N, Sankar MJ, Bhatia S, Agarwal A, Devgan V, Deorari A, Paul VK; Vitamin D status of low birth weight infants in Delhi: a comparative study. Investigators of LBW Micronutrient Study Group, Departments of Pediatrics and Endocrinology. *J Trop Pediatr.* 2012 Dec;58(6):446-50
4. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, et al. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3461-6
5. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet.* 2010;19(13):2739-2745
6. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1952-1958
7. Alonso A1, Rodríguez J, Carvajal I, Prieto MA, Rodríguez RM, Pérez AM, Cepeda A, Nuño F, Santos F; Collaborative Group on Prophylaxis with Vitamin D in Asturias. Prophylactic vitamin D in healthy infants: assessing the need. *Metabolism.* 2011 Dec;60(12):1719-25
8. Alvarez AJ, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin sensitivity for glucoseliomeostasis. *Intem J Endocr* 2010, Hindawi Publ Co.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition needs of the preterm infants. In: Kleinman RE, editor. *Pediatric Nutrition Handbook.* 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p.79-112
10. Arnaud SB, Stickler GB, Haworth JC. Serum 25-hydroxyvitamin D in infantile rickets. *Pediatrics* 1976; 57: 221-5
11. Arnson Y; Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aethological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42
12. Ashraf S, Mughal MZ; The prevalence of rickets among non-Caucasian children. *Arch Dis Child.* 2002 Sep;87(3):263-4
13. Atkinson MA, Melamed ML, Kumar J, et al. Vitamin D, Race, and Risk for Anemia in Children. *The Journal of Pediatrics.* 2013
14. Atkinson SA, Koletzko B. Determining life-stage groups and extrapolating nutrient intake values (NIVs). *Food Nutr Bull* 2007 Mar;28(1 Suppl International):S61-76
15. Baird D.: Variatiopns in fertiliti associated with changes in health status, *J. Chronic. Dis.* 18. 1109, 1995
16. Baldwin TE, Chernow B. Hypocalcemia in the ICU: coping with the causes and consequences. *J Crit Illness* 1987;2:9-16
17. Barret H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(4):527-39
18. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL. et al. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med.* 2006;1(1):27-35
19. Bauchner H. Vitamin Deficiency in Young Children: *Journal Watch.* 2008;7(6)
20. Bauchner H. Vitamin Deficiency in Young Children: *Journal Watch.* 2008;7(6)
21. Bayer A, von Kries R, Strauss A, Toschke AM, Hose A, Koletzko BV. Short and mid term effects of a setting based prevention program to reduce obesity risk factors in children: a clusterrandomized trial. *Clin Nutr* 2009;128:22-28
22. Bendik I, Friedel A, Ross FF, et al. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front Physiol.* 2014;5:248
23. Bener A1, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60 Suppl 5:60-70
24. Binet AKooh SW Persistence of vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990s. *Can J Public Health* 1996;87 (4) 227-230
25. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19-24
26. Blucher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endokrinol Diabetes* 2009;1179(6):241-50
27. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, et al. Summary of roundtable discussion on vitamin D research needs. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):587S-592S

28. Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: clinical consequences and management. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1999–2003
29. Cabezuelo Huerta G1, Vidal Micó S, Abeledo Gómez A, Frontera Izquierdo P. 25-Hydroxyvitamin D levels in infants. Relation with breast-feeding. *An Pediatr (Barc)*. 2007 May;66(5):491-5
30. Callaghan AlMoy RJBooth IWDebelle GShaw NJ Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2006;91 (7) 606-607
31. Carlberg C. The physiology of vitamin D - far more than calcium and bone. *Front. Physiol.*2014; 5:335 13-17
32. Craig Munns,Margaret R Zacharin, Christine P Rodda, Jennifer A Batch, Ruth Morley, Noel E Cranswick, Maria e Craig, Wayne S Cutfield, Paul I Hofman, Barry j Taylor, Sonia R Grover, Julie A Pasco, David Burgner and Christopher T Cowell: *Med J Aust* 2006; 185 (5):268-272 Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zeland: a consensus statement. *Med J Aust* 2006; 185 (5):268-272
33. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16:33–9
34. De Kievet W, Slaats EH, Abeling NG. Pediatric reference values for calcium,magnesium and inorganic phosphorus in serum obtained from Bhattacharya plots for data from unselected patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986;24(4):233-42
35. DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3539–45
36. Ding C,Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr.* 2012;108:1915-1923
37. Ding. C, Gao D, Wilding J,Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr.* 2012;108:1915-1923
38. Domellf M, Cohen RJ, Dewey KG, Hernell O, Rivera LL. 2011
39. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution,rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:1444-1448
40. Đukanović N, Jakovljević V, Mujović MV. Evaluation of myocardial relaxation in conditions of cardiac remodeling. *Med Pregl* 2009;62(11-12):55-68
41. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107:E53
42. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF, Jr, Singer FR. Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;18:611–29
43. Entin E. Vitamin D deficiency in Children, January 1,2008
44. Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-781
45. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN; Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Etab* 2002;13(3):100/5
46. Garg MK, Mahalle N. Calcium homeostasis, and clinical or subclinical vitamin D deficiency – Can a hypothesis of “Intestinal Calcistat” explain it all? *Med Hypotheses.* 2013 In Press
47. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013
48. Gaweda, A. E. Goldsmith, L.J. Brier, M.E. Aronoff, G.R. Irin, inflammation, dialysis adequacy, nutrition status, and hyperparathiodism modify erythropoetic response. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Apr; 5(4) 576-81
49. Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr.* 2003;143:434–437
50. Gessner BD1, Plotnik J, Muth PT. 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr.* 2003Oct;143(4):434-7
51. Gessner BDDeSchweintz ePeterson KMLewandowski C Nutritional rickets among breast-fed black and Alaska Native children. *Alaska Med* 1997;39(3) 72-74
52. Gessner BDPlotnick JMuth PT 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska.*J Pediatr* 2003;143 (4) 434-437
53. Gonzales-Molero I, Rojo-Martinez G, Morcillo S, et al. Hpovitaminosis D and incidence of obesity: prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:680-682
54. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:531–7

55. Gordon CM, Henry A, Feldman HA, Sinclair L, Williams LBA, Kleinman KP, Perez-Rossello J, Cox JE. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Infants and Toddlers *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):505-512
56. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J, Cox, MD. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Jun;162(6):505-12
57. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):529S-533S
58. Gregory JR, Collins DL, Davies PS, Hughes JM, Clarke PC. Vitamin D concentrations in Asian children aged 2 years living in England: population survey 1999 *Arch Dis Child* 2000; 81(7175): 28.
59. Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA. Combined deficiency of iron and vitamin D in Asian toddlers. *Arch Dis Child* 1986;61:843-848
60. Guidelines for the treatment and prophylaxis of vitamin D deficiency and rickets in children adolescents. Barts and the London NHS Trust. Jan 2012
61. Guillemant J, Cabrol S, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone* 1995;17:513-6
62. Guillemant J, Taupin P, Le HT, et al. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporos Int* 1999;10:222-5
63. Hall D. Anemia and Vitamin D Deficiency: Last Updated: Oct 14, 2010
64. Harel Z, Cromer B, Di Vasta AD, Gordon CM, Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health*, 2013;52:801-803
65. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Sedaghat M, Pajouhi M, Bastan-Hagh MH, et al. The status of biochemical parameters in varying degrees of vitamin D deficiency. *J Bone Miner Metab*. 2006;24:213-8
66. Hayward I, Stein MT, Gibson MI. Nutritional rickets in San Diego. *Am J Dis Child* 1987;141 (10) 1060-1062
67. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(1):204-210
68. Heldenberg, D. Tenenbaum, G. Weisman, Y. Effect of iron on serum 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr*. 1992 Sep; 56 (3): 533-6
69. Hill KM, Laing EM, Hausman DB, Acton A, Martin BR, McCabe GP, et al. Bone turnover is not influenced by serum 25-hydroxyvitamin D in pubertal healthy black and white children. *Bone*. 2012;51:795-9
70. Hill KM, McCabe GP, McCabe LD, Gordon CM, Abrams SA, Weaver CM. An inflection point of serum 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone is not evident from multi-site pooled data in children and adolescents. *J Nutr* 2010;140:1983-8
71. Hill TR, Cotter AA, Mitchell S, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone relationship in adolescents and its association with bone health parameters: analysis of the Northern Ireland Young Heart's Project. *Osteoporos Int* 2010;21:695-700
72. Hintzpetter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Sep;62(9):1079-89
73. Holick M. Vitamin D: millenium perspective. *J Cell Biochem* 2005;88:296-307
74. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al; Evulation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-1930
75. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-6S
76. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062-72
77. Holick MF. Sunlight et vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1678S-88S
78. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1548-54)
79. Holick MF. Vitamin D deficiency; *N Engl J Med* 2007; 357:266-281
80. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002;9:87-98
81. Holland B, Welch AA, Unwin ID, Buss DH, Paul AA, Southgate DAT (1991). The Composition of Foods. In: McCance and Widdowson (Eds). 5th edition, The Royal Society of Chemistry and the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. London (Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Vitamin D of human milk: idenification of biologicaly active forms. *Am J Clin Nutr* 1982;36: 122-6.
82. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1752S-8S

83. Hopkins D, Emmett P, Steer C, Rogers I, Noble S, Emond A. Infant feeding in the second 6 months of life related to iron status: An observational study 2007, *Archives of Disease in Childhood*. 92 (10): 850 - 854
84. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55
85. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar;85:860-8
86. Schoenmakers I, Ginty F, Landing M A, Jarjo S, Nigdikar J, Bennett A, Laidlaw A; Interrelation of parathyroid hormone and vitamin D metabolites in adolescents from the UK and The Gambia: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* (Impact Factor: 3.63). 03/2010; 121(1-2):217-20
87. Ilić J, Kovačević B, Babić Lj, Čurić N, Radosavljević J. Effects of alendronate on the markers of bone metabolic activity in postmenopausal women with osteoporosis. *Med Pregl* 2005;58(7-8):393-9
88. Janssen H CJP, Samson M M, Verhaar H JJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people *Am J Clin Nutrition* 2002;75(4):611-5
89. Jackson RD, La Croix AZ, Gass M., Woman's Health Initiative Investigators, Division of endocrinology, Ohio state University, February 2006
90. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Jüppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino terminally truncated fragments: Implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4287-90
91. Kandolf-Sekulović L, Zečević R, U: Stefanović ZD, Zečević DR, Petronijević M, eds. *Sinteza, metabolizam i efekti vitamina D u koži*. Beograd; 2009:31-47
92. Kezić J i sar., *Bolesti krvi kod dece*, Univerzitetski udžbenik, Pobjeda Podgorica, 1995
93. Khashayar P, Meybodi HR, Homami MR, Amini MR, Mohajeri-Tehrani MR, Heshmat R, et al. The discriminative value of various biochemical parameters in detecting varying degrees of vitamin D deficiency in the Iranian population. *Clin Lab*. 2011;57:163-70
94. Kitanaka S, Isojima T, Takaki M, Numakura C, Haysaka K, Igarashi T 2013 Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children. *Endocr J*. 2012;59(11):1007-14.
95. Koenig J, Elmadfa I. Status of calcium and vitamin D of different population groups in Austria. *Int J Vitam Nutr Res*. 2000 Sep;70(5):214-20
96. Koletzko B, de la Gueronniere V, Toschke AM, von Kries R. Nutrition in children and adolescents in Europe: what is the scientific basis? Introduction. *Brit J Nutr* 2004;92,suppl 2:S67-73
97. Koračević D. *Enzimi*. U: Koračević D, Bjelaković G, Đorđević V, Nikolić J, Pavlović D, Kocić G. *Biohemija*. Niš: Savremena administracija; 2000. s. 2-159
98. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000; 137: 153-7
99. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P, et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1244-50
100. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US Children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009
101. Lac P, T. Choi, K. Liu, I. A. Meguerditchian, S. Rasgon, S. A. Sim, J. J. The effects of changing vitamin D levels on anemia in chronic kidney disease patients: a retrospective cohort review. *Clin Nephrol*. 2010 Jul; 74 (1): 25-32
102. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2004; 89: 781-784
103. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Kärkkäinen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *Bone Miner Res*. 2001 Nov;16:2066-73
104. Lambert-GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002;360(9348):1840-2
105. Lawson M, Thomas M, Hardiman A. Iron status of children aged two years living in England. *Arch Dis Child* 1998; 78:420-426
106. Lee JMS, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu JH, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46 (1) 42-44
107. Leerbeck E, Sondergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr*. 1980;44(1):7-12
108. Leerbeck E, Sondergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr*. 1980;44(1):7-12
109. Li J, Byrne ME, et al. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;112:122-126

110. Lippincott Williams et Wilkins. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(2): 139-150
111. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress Biophys Molec Biol* 2006;92:4-8
112. Lourenco BH, Qi L, Willet WC, Cardoso MA. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during children. *Diabetes*. 2014;63:808-814
113. Lu HK, Zhang Z, Ke YH, He JW, Fu WZ, Zhang CQ, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in China: Relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover. *PLoS One*. 2012;7:47264
114. Majkić-Singh N. Biohemijski pokazatelji oboljenja kostiju. *Medicinska Biohemija, Drugo izdanje, DMBS, SPRINT Beograd*; 2006:545-61
115. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998;351:805-6
116. Markišić MS; Efekat dijetnog unosa na nutritivni status dece mlađeg školskog uzrasta, *Magistarska teza, Beograd*, 2001
117. Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Kanwar R, Narang A, Sastry A, et al. Vitamin D status in healthy Indians aged 50 years and above. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:706-9
118. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;82:477-82
119. Meinzen-Derr JK, Guerrero ML, Altaye M, Ortega-Gallegos H, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Risk of infant anemia is associated with exclusive breast-feeding and maternal anemia in a Mexican cohort. *J Nutr*. 2006;136:452-458
120. Melamed M, M.H.S., of the Albert Einstein College of Medicine in Bronx, New York; Juhl Kumar, M.D., M.P.H., of Weill Cornell Medical College; Cindy Roy, Ph.D., and Edgar Miller III, M.D., Ph.D., of Johns Hopkins; and Susan Firth, M.D., Ph.D., of the Children's Hospital of Philadelphia: Screen All Kids for Vitamin D Deficiency, Test Those at High Risk 10/21/2013
121. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding AQ, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:978-985
122. Meredith A. Atkinson, MD, MHS, Michal L. Melaqmed, MD, MHS, Juhi Kumar, MD, MPH, Cindy N. Roy PhD, Edgar R. Miller II, PhD, MD, Susan L. Furth, MD, PhD, Jeffrey J. Fadrowski, MD, MHS Vitamin D, Race, and Risk for Anemia in Children; Denver, CO, April 30-May 3, 2011
123. Meredith A. Atkinson, Michal L. Melamed, Juhi Kumar, Cindy N. Roy, Edgar R. Miller, Susan L. Furth, Jeffrey J. Fadrowski. Vitamin D, Race, and Risk for Anemia in Children. *The Journal of Pediatrics*, 2013
124. Miller JL. Insulin resistance syndrome. Description, pathogenesis and management. *Arth Dis Child* 2003;88(7):595-600
125. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417
126. Misra M, Pacaud P, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and this management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398
127. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:486-494
128. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus and magnesium. *Prim Care*. 2008;35:215-34
129. Monterrosa EC, Frongillo EA, Vasquez-Garibay EM, et al. Predominant breast-feeding from birth to six months is associated with fewer J Nutr. 2008 Aug; 138(8):1499-504
130. Munns C, Margaret R Zacharin, Christine P Rodda, Jennifer A Batch, Ruth Morley, Noel E Cranswick, Maria e Craig, Wayne S Cutfield, Paul I Hofman, Barry J Taylor, Sonia R Grover, Julie A Pasco, David Burgner and Christopher T Cowell: *Med J Aust* 2006; 185 (5):268-272 Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 2006; 185 (5):268-272
131. Mutt SJ, Hypponen E, Saarnio J, Jarvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Front Physiol*. 2014;228
132. National Cancer Institute; US National Institutes of Health [homepage on the Internet] Rew 2009. Vitamin D and cancer prevention: strengths and limits of the evidence)
133. Navoda Atapattu, Nick Shaw, Wolfgang Högl: Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children: *Pediatric Research* (2013) 74, 552-556
134. Navoda Atapattu, Nick Shaw, Wolfgang Högl: Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children: *Pediatric Research* (2013) 74, 552-556

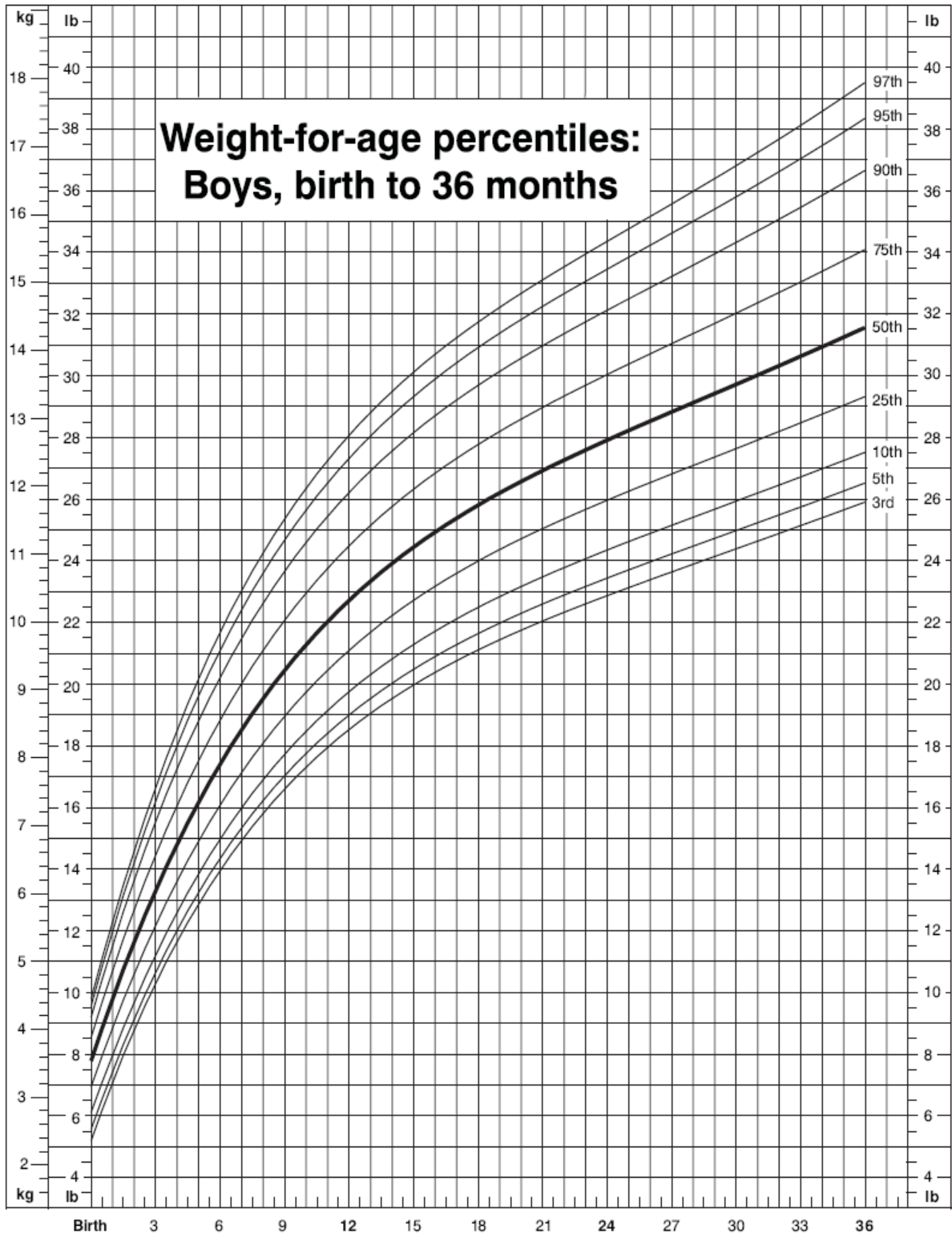
135. Nichols EK, Khatib IM, Aburto NJ, Serdula MK, Scanlon KS, Wirth JP, Sullivan KM. Vitamin D status and associated factors of deficiency among Jordanian children of preschool age. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Jan;69(1):90-5
136. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006;78 (&) 337-342
137. Noaham K E, Clarke A. Low serum vitamin D serum level and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113-9
138. Nordin BE. Evolution of the calcium paradigm: The relation between vitamin D, serum calcium and calcium absorption. *Nutrients.* 2010;2:997–1004
139. Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2001;74:206–10
140. Park EA. The therapy of rickets. *JAMA.* 1940;115(5):370–379
141. Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, Mason RS, McGrath JJ, Siafarikas A, Rodda CP, Munns CF; Australian and New Zealand Bone and Mineral Society; Osteoporosis Australia 2013
142. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *British Medical Journal* 2010;340:142- 147
143. Petronijević M. Vitamin D: vitamine i hormon. U: Stefanović ZD, Zečević DR, Petronijević M, eds. *Vitamin D analozi za zdrave kosti, za zdrav život Beograd*; 2009:11-31
144. Pettifor J. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium or both? *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl):1725S -9S
145. Pierre Engel, Guy Fagherazzi, Sylvie Mesrine, Marie-Christine Boutron-Ruault, Françoise Clavel-Chapelonet: “Joint Effects of Dietary Vitamin D and Sun Exposure on Breast Cancer Risk: Results from the French E3N Cohort”; in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:187-198
146. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation, Guidelines and Evidence for Subclinical Deficiency: *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(2):139-150
147. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I 2008: Vitamin D across the lifecycle: Physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 88 500S-506S.
148. Prentice AQ. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.* 2008,88(2):558S-564S
149. Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets: a historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(4):335–341
150. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zoubolis cc. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res* 2007;39:71-84
151. Roberts SB. Regulation of energy intake in relation to metabolic state and nutritional status. *Eur J Clin Nutr* 2000 Jun; 54(S 3): S 64-69
152. Robinson PD, Hogler W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91: 564-568
153. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int.* 2006;17:1382-9. Epub 2006 Jul 11
154. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr.* 2011;14:938-939).
155. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute Of Medicine: What clinicians need to know? *J Clin Endocrinol Meta.* 2011;96:53-8
156. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008: 513-9
157. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005 May;81:1060-4
158. Samson M M, Verhaar H J J. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people *Am J Clin Nutrition* 2002;75(4):611-5
159. Samson MM, Meeuwse IB, A E, Crowe A, Duursma SA, Verhaar H J J. Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults. *Age Ageing* v2000;29:235-42
160. Schoenmakers I, Ginty F, Jarion LM, Niqdikar S, Beunett J, Laidlaw A, Prentice A. Interrelation of parathyroid hormone and vitamin D metabolites in adolescents from the UK and the Gambia; *Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul;121(1-2):217-20
161. Schwartz E, Anemias of Inadequate Production. In: RE Behrman editor. *Nelson's Textbook of Pediatrics.* 16th edition. Philadelphia: W.B. Saunders;2000. P1469 – 1471
162. Schwarz K.B.: Requirements and absorption of fat-soluble vitamins during infancy. U: *Lebenthalet.: Textbook of Gastroenterology and Nutrition in infancy.* Sec. ed. Raven Press. New York, 1989

163. Seibel MJ. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:603–20
164. Shah MS, Alhab NP, Patterson D, Seikaly MG. Nutritional rickets still afflict children in north Texas. *Tex Med* 2000;96 (6) 64-68
165. Shaheen SI, Noor SS, Barakzai Q. Serum alkaline phosphatase screening for vitamin D deficiency states. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012 Jul;22(7):424-7
166. Shaikh UA, Alpert PT. Nutritional rickets in Las Vegas, Nevada. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19 (3) 209-212
167. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol.* 2010;89:447–452
168. Sim JJ1, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, Rasgon SA. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol.* 2010 May;89(5):447-52
169. Smith GR, Collinson PO, Kiely PD. Diagnosing hypovitaminosis D: Serum measurements of calcium, phosphate, and alkaline phosphatase are unreliable, even in the presence of secondary hyperparathyroidism. *J Rheumatol.* 2005;32:684–9
170. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3086–90
171. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, Tsang RC. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr.* 1992;120:733–9
172. Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics.* 2004;113
173. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336–41
174. Strand MA, Perry JJ, in Met al. Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China. *Pediatr Int* 2007;49 (2) 202-209
175. Taylor JA, Geyer LJ, Feldman KW 2010
176. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:1–16.8
177. Thacher TD. and Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011 Jan; 86(1): 50-60
178. Thorne J, Campbell MJ. The vitamin D receptor in cancer. *Proc Nutr Soc* 2008;67:115-27
179. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics.* 2013;131:e152-e161
180. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of Age and Serum 25-OH-Vitamin D on Serum Parathyroid Hormone Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3989–95
181. Vanderschueren D, Pye SR, O'Neill TW, Lee DM, Jans I, Billen J, et al. EMAS Study Group. Active vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D) and bone health in middle-aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS) *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:99–100
182. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al; Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10: e1001383
183. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1132-1141
184. Wagner C, Greer F. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children and Adolescents. *Pediatrics* 2008;122;11429
185. Wagner CL, Greer FR, American 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;122(5):1142-52
186. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142–1152
187. Wagner CL, Greer FR; American 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;122:1142-1152
188. Wang Y, Lim H. The global childhood obesity and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry.* 2012;24:176-188
189. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523:123-133
190. Ward LM, Gaboury M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* 2007;177 (2) 161-166
191. Ward LM, Gaboury M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* 2007;177 (2) 161-166

192. Weaver C. M., Heaney R. P., Martin B. R., Fitzimmons M.L.: Human calcium absorption from whole wheat products. *J. Nutr.*, 121:1769,1991
193. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003; *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl):1697S-705S
194. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl): 1697S-705S
195. Weisberg P, Scanlon K, Li R, Cogswell M E. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (6)(suppl) 1697S-1705S
196. William B. Grant, Ph.D. Sunlight, Nutrition, and Health Research Center (SUNARC) P.O. Box 641603 San Francisco, 10. January 2007; CA 94164-1603, USA
197. Yamashita H, Gao P, Cantor T, Futata T, Murakami T, Uchino S, et al. Large carboxy-terminal parathyroid hormone (PTH) fragment with a relatively longer half-life than 1-84 PTH is secreted directly from the parathyroid gland in humans. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:301-6
198. Yoon JH, Park CS, Seo JY, Choi YS, Ahn YM. Clinical characteristics and prevalence of vitamin D insufficiency in children less than two years of age; *Korean J Pediatr.* 2011 Jul;54(7):298-303.
199. Yoshida T, Stern PH. How vitamin D works on bone? *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2012;41:557-69
200. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:888-894
201. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94
202. Ziegler EE, Hollis BWN, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics* 2006;118 (2) 603-610
203. Zoico E, Franceschetti G, Chirumbolo S, et al. Phenotypic shift of adipocytes by cholecalciferol and 1alpha,25 dihydroxycholecalciferol in relation to inflammatory status and calcium content. *Endocrinology*, 2014;155:4178-4188

ПРИЛОГ

ANKETNI LIST		
	Redni broj _____	Br. istorije bolesti _____
Ime i prezime deteta		
Uzrast		
Prebojenost kože		
Porodajna masa		
Telesna masa na pregledu		
Telesna dužina/visina		
Izloženost suncu (min./dan)		
KLINIČKI ZNACI RAHITISA (zaokružiti)		
ZNOJENJE	Da	Ne
CAPUT QUADRATUM	Da	Ne
PECTUS CARINATUM	Da	Ne
DRUGI ZNACI RAHITISA (navesti koji)		
PROFILAKSA vitaminom D u 1. godini (preparat vit. D)		
Uzimao/la	DA	NE
Vrsta		
Broj kapi		
PROFILAKSA vitaminom D posle 1. godine (preparat vit. D)		
Uzimao/la	DA	NE
Vrsta		
Broj kapi/perli		
VRSTA MLEČNE ISHRANE u 1. godini (zaokružiti)		
1. PODOJ	2. MLEČNE FORMULE	3. KRAVLJE MLEKO
NEMLEČNA HRANA bogata vitaminom D		
Riba (morska)	Količina _____	Broj dana u nedelji _____
Žumanac	Količina _____	Broj dana u nedelji _____
Meso	Količina _____	Broj dana u nedelji _____
Džigerica	Količina _____	Broj dana u nedelji _____
HEMATOLOŠKE I BIOHEMIJSKE ANALIZE		
1. Eritrociti _____	6. Proteini uk. _____	11. Fosfor _____
2. Hemoglobin _____	7. Albumini _____	12. Alkalna fosfataza _____
3. Hematokrit _____	8. Urea _____	13. Paratir. hormon _____
4. Leukociti _____	9. Kreatinin _____	





Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Јадранка Митић

број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

УТИЦАЈ 25-ХИДРОКСИХОЛЕКАЛЦИФЕРОЛА НА КЛИНИЧКЕ, ХЕМАТОЛОШКЕ И
БИОХЕМИЈСКЕ ВАРИЈАБЛЕ КОД ОДОЈЧАДИ И МАЛЕ ДЕЦЕ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

Ј. Митић

У Косовској Митровици, __15.01.2016._____

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____ Јадранка Митић _____

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада _ УТИЦАЈ 25-ХИДРОКСИХОЛЕКАЛЦИФЕРОЛА НА КЛИНИЧКЕ,
ХЕМАТОЛОШКЕ И БИОХЕМИЈСКЕ ВАРИЈАБЛЕ КОД ОДОЈЧАДИ И МАЛЕ ДЕЦЕ

Ментор _____ Доц. др Снежана Марковић Јовановић _____

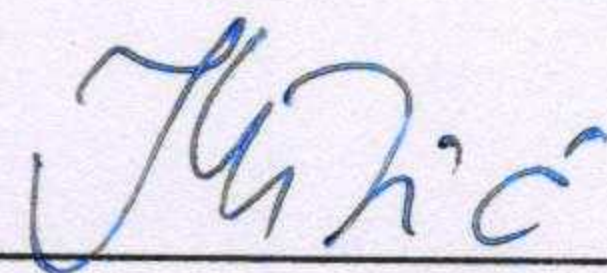
Потписани/а _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанда



У Косовској Митровици, _____ 15.01.2016. _____

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

УТИЦАЈ 25-ХИДРОКСИХОЛЕКАЛЦИФЕРОЛА НА КЛИНИЧКЕ, ХЕМАТОЛОШКЕ И БИОХЕМИЈСКЕ ВАРИЈАБЛЕ КОД ОДОЈЧАДИ И МАЛЕ ДЕЦЕ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда



У Косовској Митровици, _____ 15.01.2016. _____