

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Dora Marčinko

**Uloga vitamina D u razvoju mozga i neurodegenerativnih
bolesti**

Završni rad

Mentor: doc.dr.sc. Martina Šrajer Gajdošik

Neposredni voditelj: Marija Paurević, mag. chem.

Osijek, 2017.

Sažetak

Postoje dva oblika vitamina D, a to su vitamin D₂ (ergokalciferol) i vitamin D₃ (kolekalciferol). Njihova uloga je regulacija kalcija i fosfatnog metabolizma. Vitamin D se najviše ističe po tome što se uz uobičajeni unos vitamina putem hrane, najviše sintetizira u organizmu endogeno odnosno preko kože. 7-dehidrokolesterol se uz ultraljubičastu Sunčevu svjetlost pretvara u provitamin D₃, koji zatim izomerizira u vitamin D tj. njegov glavni oblik 25(OH) D (25-hidroksikolekalciferol) i to se zbiva u jetri. Dok u bubregu nastaje 1,25(OH)₂ D₃ (1,25-dihidroksikolekalciferol). Metabolizam vitamina D koji je prvotno apsorbiran u crijevima je gotovo isti metabolizmu onog vitamina D koji je apsorbiran u koži. Prosječna potreba za vitaminom D je 600 IU/ dnevno, no to ovisi o dobi i drugim čimbenicima. Neki od razloga nedostatka vitamina D su: nedovoljno izlaganje suncu, korištenje pojedinih antiepileptika, poremećaj metabolizma vitamina D i nedovoljno unošenje vitamina D hranom. Nedavno su otkrivene i uloge vitamina D u razvoju živčanih stanica, te u mnogim neurodegenerativnim bolestima kao što su multipla skleroza, Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest, amiotrofična lateralna skleroza i epilepsija. Kod većine tih bolesti uočen je nedostatak vitamina D, a do sad provedena istraživanja dokazuju da se njegovim povećanim unosom smanjuju neki od simptoma te da vitamin D ima pozitivan učinak kod navedenih bolesti.

Ključne riječi: vitamin D, mozak, multipla skleroza, epilepsija, Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest, amiotrofična lateralna skleroza

Abstract

There are two types of vitamin D, vitamin D₂ (ergocalciferol) and vitamin D₃ (colecalciferol). Their role is to regulate calcium and phosphate metabolism. Vitamin D mostly stands out for the fact, that together with the usual vitamin intake with food, it is synthesized in the organism through the skin i.e. endogenously. 7-dehydrocholesterol is turned into provitamin D₃ by the action of ultraviolet sunlight and is then isomerized into vitamin D i.e. its main form 25(OH) D (25-hydroxycholecalciferol). Those reactions occur in the liver while 1,25(OH)₂ D₃ (1,25-dihydroxycholecalciferol) is generated in kidneys. Metabolism of vitamin D absorbed in the colon is almost the same as the metabolism of the one that is absorbed through skin. The average need for vitamin D is 600 IU per day although this depends on the age and other factors. Some of the reasons for the lack of vitamin D are: insufficient exposure to the sun, usage of some antiepileptics, disturbance of vitamin D metabolism and insufficient intake of vitamin D with food. Recently, the role of vitamin D in the development of nervous cells as well as in many neurodegenerative diseases like multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis and epilepsy, has been discovered. In most of these diseases a lack of vitamin D has been reported, and novel studies prove that the increased intake of vitamin D diminishes some of the symptoms and has a positive impact on the aforementioned diseases.

Key words: vitamin D, brain, multiple sclerosis, epilepsy, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis

Sadržaj:

1. Uvod.....	1
2. Literaturni pregled	2
2.1. Vitamin D	2
2.1.1. Sinteza vitamina D	3
2.1.2. Uloga vitamina D u organizmu	5
2.1.3. Posljedice nedostatka vitamina D i njihovo liječenje	6
2.2. Mozak	7
2.2.1. Razvoj mozga.....	8
2.3. Uloga vitamina D u razvoju mozga.....	9
2.3.1. Sintetiziranje vitamina D u mozgu.....	10
2.3.2. Neurotrofno signaliziranje.....	12
2.3.3. Upalni čimbenici	12
2.4. Uloga vitamina D u razvoju neurodegenerativnih bolesti.....	13
2.4.1. Multipla skleroza (MS)	13
2.4.1.1. Vitamin D kao rizični faktor za nastanak multiple skleroze .	13
2.4.1.2. Liječenje multiple skleroze vitaminom D.....	14
2.4.2. Epilepsija.....	15
2.4.3. Parkinsonova bolest.....	16
2.4.4. Amiotrofična lateralna skleroza	18
2.4.5 Alzeheimerova bolest.....	19
3. Zaključak.....	21
4. Literatura.....	22

1. Uvod

Vitamini su organske molekule različitog kemijskog sastava, ali najčešće biljnog porijekla [1]. Naziv vitamini dolazi od latinskog “*amin vitae*”, što u prijevodu znači „za život neophodan amin“, no kasnija su istraživanja pokazala da vitamini po kemijskom sastavu nisu isključivo amini. Oni se razlikuju po funkcionalnim skupinama, načinu djelovanja i fiziološkoj ulozi. Potrebni su za održavanje i rast životinjskog tijela, te poput enzima i hormona reguliraju procese u stanicama i tkivima [2]. Potpuni nedostatak vitamina dovodi do poremećaja avitaminoze, no mnogo češća pojava je hipovitaminoza odnosno nedovoljan unos ili apsorpcija vitamina [3]. Prvi koji je identificirao i sintetizirao vitamin D bio je Windaus A., te je 1938.godine dobio Nobelovu nagradu. Nakon što je otkriveno podrijetlo vitamina D, otkriven je i uzrok rahitisa, koji je proučavao Daniel Whister još 1645. godine [4]. Vitamin D je jedan od rijetkih vitamina koji se ne unose isključivo putem hrane, već je glavni izvor tog vitamina izlaganje ultraljubičastim (UV) zrakama, odnosno suncu.

Osim u regulaciji mehanizama kalcija i fosfora, vidljiv je učinak vitamina D na živčani sustav što uključuje neurotrofiju, neurotransmisiju, neuroprotekciju i neuroplastičnost. Posebice je važan u trudnoći za razvoj djetetovog mozga, jer nedostatak vitamina D može smanjiti djetetove mentalne i motoričke sposobnosti. Također zbog široke rasprostranjenosti 1- α -hidroksilaze (enzim koji skladišni oblik vitamina D pretvara u aktivni oblik, 1,25(OH)₂D₃) i VDR (eng. *vitamin D receptor*) u mišićima i mozgu, može se pretpostaviti da je razina vitamina D važna kod sprječavanja i liječenja neurodegenerativnih bolesti kao što su: multipla skleroza, Parkinsonova bolest, epilepsija, Alzheimerova bolest i amiotrofična lateralna skleroza. Te bolesti često su povezane s nedostatkom vitamina D i zbog toga što je većina pacijenata starije životne dobi, slabo su aktivni te nedovoljno vremena provode na suncu.

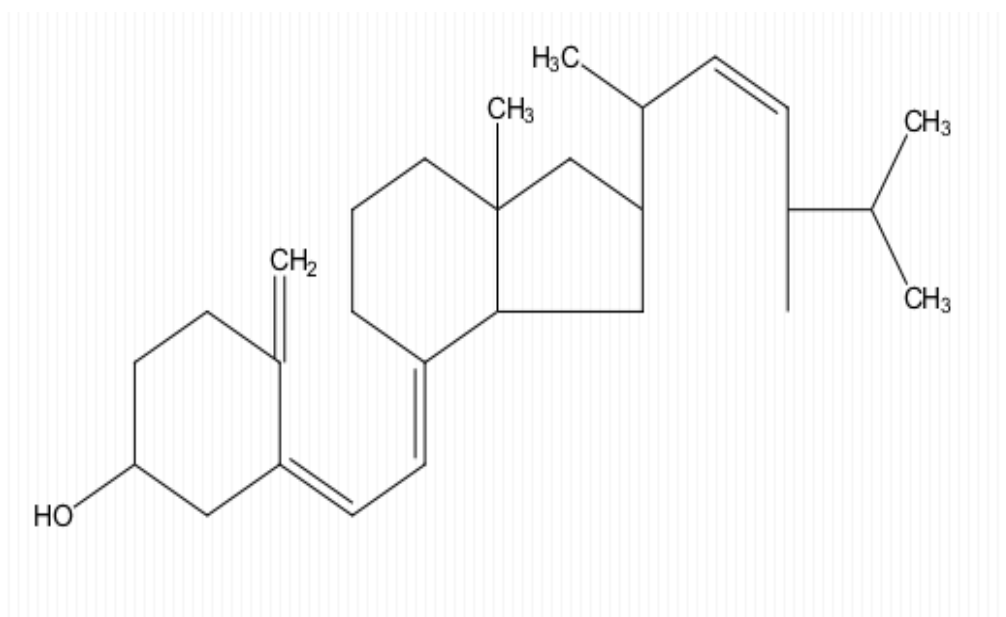
2. Literaturni pregled

2.1. Vitamin D

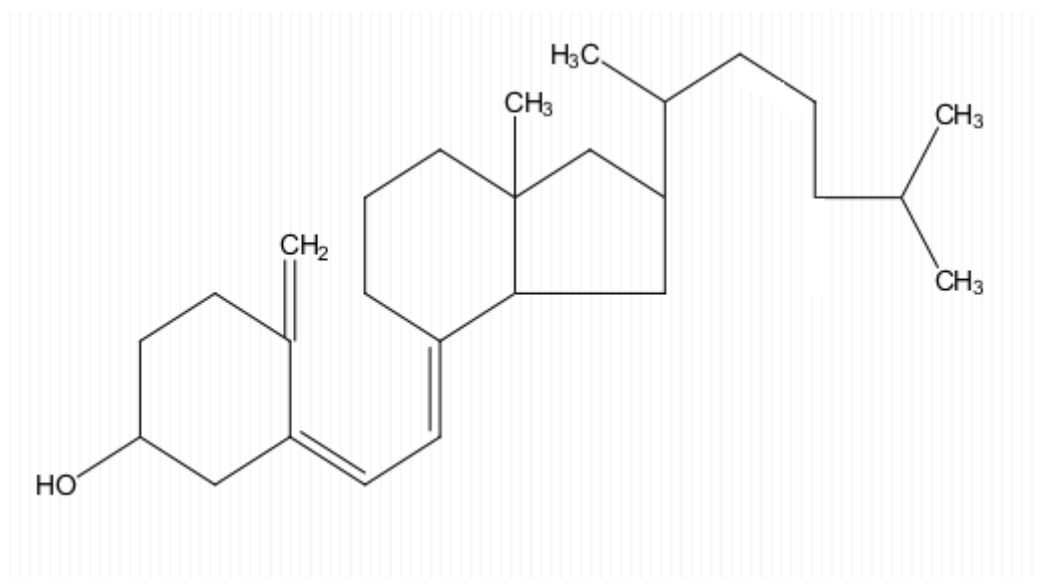
Vitamini D (D_2 i D_3) ili kalciferoli su steroli nastali transformacijom provitamina D, 7-dehidrokolesterola, prilikom djelovanja ultra-ljubičastih zraka na kožu. Sinteza vitamina D u koži ovisi o dobi, pigmentaciji, okolišnim čimbenicima (godišnje doba, udaljenost od ekvatora, itd.) [5]. Vitamin D_2 ili ergokalciferol se unosi konzumacijom povrća, a izvor vitamina D_3 ili kolekalciferola su masne ribe (losos, tuna i sardina) te najčešće je riblje ulje koje ima najveću koncentraciju vitamina D_3 [6]. Njihova je glavna uloga regulacija prometa kalcija u kostima i zubnoj caklini, te regulacija fosfatnog metabolizma [1]. Na Slici 1. prikazane su strukture vitamina D_2 i D_3 .

Dovoljna količina vitamina D povezuje se s manjim rizikom od autoimunih bolesti (šećerna bolest tip 1, multipla skleroza, Chronova bolest, itd.), te manjim rizikom i od kardiovaskularnih bolesti i infekcija (tuberkuloza, bakterijske infekcije) [4].

A)



B)

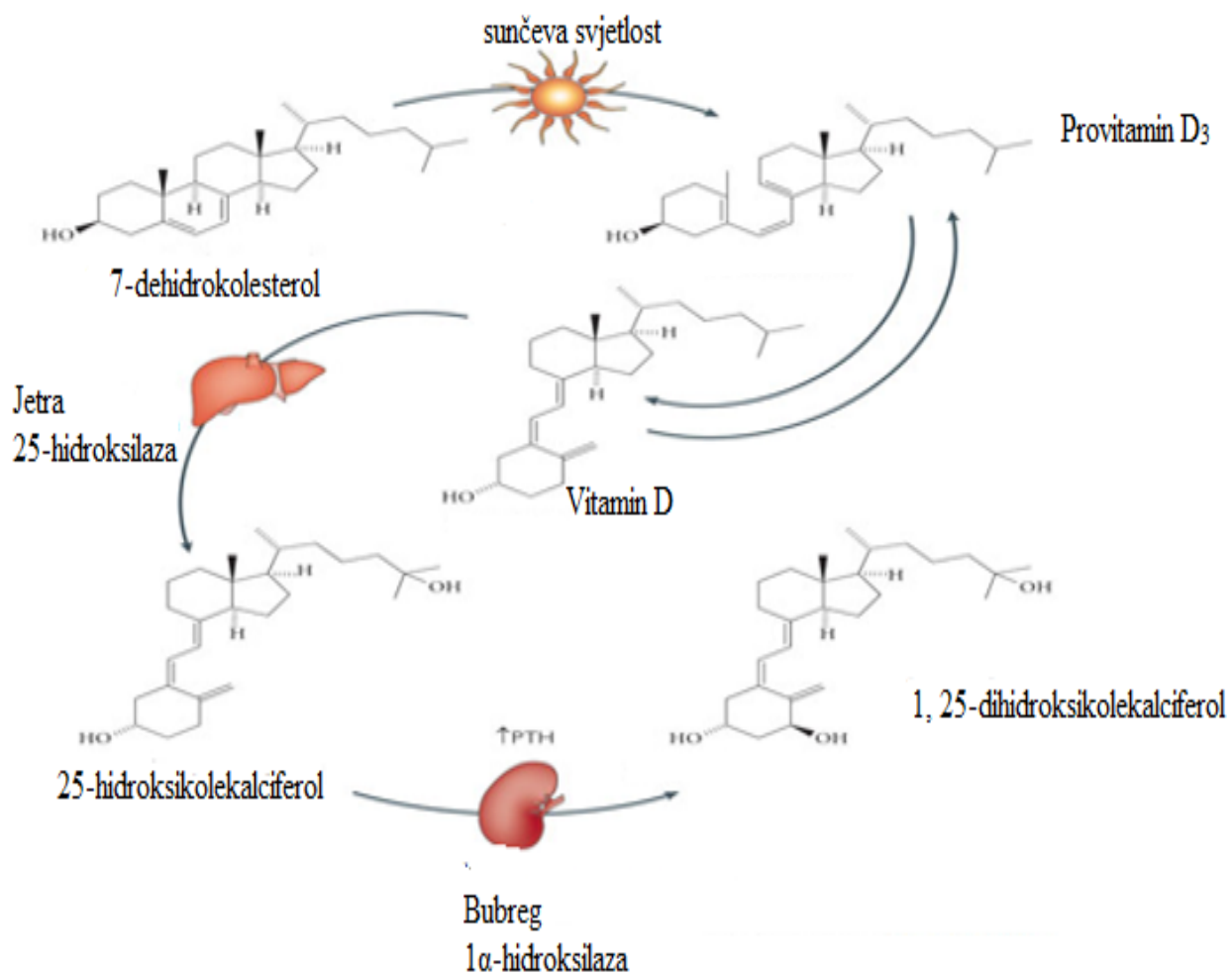


Slika 1. A) struktura vitamina D₂ (ergokalciferol); B) struktura vitamina D₃ (kolekalciferol)

2.1.1. Sinteza vitamina D

Neovisno o tome da li je unesen prehranom ili nastaje endogeno, biosinteza aktivnog oblika vitamina D uključuje dvije uspješne oksidacije, jednu u jetri, a drugu u bubrezima [7]. Vitamin D koji je unesen hranom apsorbira se putem hilomikrona u limfu, zatim ulazi u cirkulaciju gdje se veže na protein DBP (eng. *vitamin D binding protein*) [4]. No, 80-90% potrebnih količina vitamina D dobiva se putem kože. Točnije se iz 7-dehidrokolesterola pod utjecajem ultraljubičaste Sunčeve svjetlosti ($\lambda = 290-315$ nm) tvori provitamin D₃, koji zatim u koži spontano izomerizira u vitamin D (Slika 2.). Uz pomoć proteina DBP, vitamin D₃ (kolekalciferol) se transportira do jetre gdje se događa prva hidroksilacija na atomu C-25 uz prisutnost citokroma P450 i uz djelovanje mitohondrijskog enzima 25- hidroksilaze pri čemu nastaje 25(OH) D (glavni cirkulirajući oblik vitamina D i ima poluvijek 2-3 tjedna). Sljedeća se hidroksilacija zbiva u bubregu uz djelovanje mitohondrijskog enzima 1 α -hidroksilaze te nastaje 1,25(OH)₂ D₃. Receptor za 1,25(OH)₂ D₃ stvara heterodimer s X-receptorom retinoične kiseline, spaja se s akceptorskim mjestom DNA te potiče transkripciju gena i

sintezu nove mRNA [8]. Isti metabolizam vrijedi i za vitamin D unesen putem hrane, odnosno koji je apsorbiran prvotno u crijevima, a ne na koži.



Slika 2. Biosinteza vitamina D [9].

Većina bioloških funkcija vitamina D vrši se preko nuklearnog receptora vitamina D (VDR). On pripada superobitelji nuklearnih hormonskih receptora i ponaša se kao ligand-indukcijski transkripcijski faktor [10]. VDR je ustvari taj koji se heterodimezira s retinoidnim X receptorom (eng. *retinoid x receptor*, RXR). Osim u stanicama odgovornim za metabolizam kalcija, VDR su pronađeni i u drugim stanicama poput želučanih, stanicama gušterače, jajnika, testisa, prekursorima bijelih krvnih stanica i moždanim stanicama. Metabolizam vitamina D itekako ovisi o VDR-u, zbog njegove rasprostranjenosti u cijelom organizmu. VDR ima nekoliko polimorfizama, odnosno više mogućih oblika od kojih su najčešći: FokI, BsmI, EcoRV, ApaI, Tru9I, TaqI i Cdx2 čiji biološki efekti rezultiraju u

osjetljivosti raznih bolesti [11]. Više od 900 različitih gena je pod utjecajem $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ i gotovo sva tkiva posjeduju VDR, također mnoga tkiva posjeduju i mitohondrijski enzim 1α -hidroksilazu (makrofagi, stanice srca, debelog crijeva, prostate, dojke, mozga, glatke mišićne stanice krvnih žila). Aktivnost vitamina D ostvaruje se preko genomskog i negenomskog učinka. Do negenomskog učinka dolazi vezanjem za membranski VDR, nastala kaskada događaja rezultira intracelularnim formiranjem sekundarnog glasnika ili fosforilacijom intracelularnih proteina, što zatim uzrokuje aktivaciju intracelularnih proteina te modulira aktivnost stanice. Ulaskom $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ u stanicu dolazi do vezanja za VDR na jezgri, te tako nastaje genomski učinak. Dolazi do heterodimerizacije kompleksa vitamin D i VDR s retinoičnim X-receptorom (RXR) i zatim se taj kompleks $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ -VDR-RXR translocira u jezgru gdje se veže na deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA) i regulira gensku transkripciju glasničke ribonukleinske kiseline. Biološko djelovanje $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ u crijevima i kostima ostvaruje se genomskim učinkom, dok se u mišićima ostvaruje i genomskim i negenomskim učinkom [11].

2.1.2. Uloga vitamina D u organizmu

Vitamin D je vrlo bitan za zdravlje, a najvažnija mu je uloga u apsorpciji kalcija koji održava čvrstoću kostiju. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ povećava apsorpciju kalcija u tankom crijevu i potiče otapanje kalcija iz kosti djelovanjem osteoklasta, te potiskuje stvaranje paratireoidnog hormona (PTH). Mineralizaciju kosti omogućuje održavanjem potrebne koncentracije kalcija i fosfora u izvanstaničnoj tekućini. Receptori za $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ nalaze se u mnogim tkivima i stanicama (npr. hipofiza, gušterača, koža, limfociti itd.) [8]. Vitamin D signalizira crijevima da apsorbiraju kalcij iz hrane, a zatim javlja stanicama u kostima da vrše izgradnju. Njegova uloga nije bitna samo u kostima nego i za pokretljivost mišića, živce koji prenose poruku između mozga i drugih dijelova tijela, u imunološkom sustavu služi za obranu od raznih bakterija i virusa [12].

Vitamin D također ima veliku ulogu u životnom ciklusu ljudskih stanica. Važnost vitamina D nam govori i to što ga organizam sam proizvodi, no tek nakon izlaganja kože suncu. Zbog toga dolazi i do razlike količine vitamina D u organizmu ovisno o mjestu stanovanja. Npr. u SAD-u samo ljudi koji žive južno od Los Angelesa će dobiti dovoljnu količinu vitamina D godišnje [13]. Osim u regulaciji kalcija, vitamin D sudjeluje i u regulaciji fosfata. Fosfati imaju ulogu u organizmu sličnu kao i kalcij, no bitno je još

napomenuti i da služe kao izvor energije, sintetiziraju proteine, proizvode nukleinske kiseline (DNA i RNA), održavaju stalan pH, pomažu u iskorištavanju drugih vitamina i minerala, te ulaze u sastav mnogih enzima i hormona.

2.1.3. Posljedice nedostatka vitamina D i njihovo liječenje

Dnevna potreba za vitaminom D ovisi o dobi, no najveći period života (od 1. do 70. godine) čovjeku je potrebno oko 600 IU/ dnevno (IU- *International Units*), a od toga se hranom može unijeti samo 100 IU [14]. Pravi pokazatelj statusa vitamina D u krvi je koncentracija 25(OH) D, zato što ima duže vrijeme poluživota od 1,25(OH)₂ D₃. Poželjna koncentracija je od 75 do 150 nmol/ L, a ona niža od 50 nmol/ L ukazuju na nedostatak vitamina D (hipovitaminoza D).

Najčešći razlog nedostatka vitamina D je nedovoljno izlaganje suncu (osobe koje žive u sjevernijim područjima) [15]. No, još neki od razloga su: nedovoljno unošenje hranom, poremećaj apsorpcije, te poremećaj metabolizma vitamina D [16]. Čest uzrok je i dugotrajno uzimanje antiepileptika poput barbiturata, hidantioina i rifampicina, jer oni ubrzavaju razgradnju 25(OH) D₃ [8]. Stvaranje 1,25(OH)₂D₃ je smanjeno već u početnom stupnju zatajivanja bubrega zbog izravnog učinka hiperfosfatemije (zadržavanje fosfora u krvi), koja potiskuje učinak 1- α -hidroksilaze, nasuprot tomu, kod kroničnog bubrežnog zatajivanja nema dovoljno bubrežnog parenhima u kojem bi djelovala 1- α -hidroksilaza stvarajući 1,25(OH)₂D₃. Smanjeno stvaranje 1,25(OH)₂D₃ zbog hiperfosfatemije i propadanja bubrežnog parenhima za vrijeme bolesti bubrega uzrokuje smanjenju apsorpciju kalcija i prolaznu hipokalcijemiju (snižene vrijednosti kalcija u krvi). I u slabo kontroliranom dijabetesu stvaranje 1,25(OH)₂ D₃ je također smanjeno [8]. Kod starijih osoba uz nedovoljno izlaganje suncu, razlog hipovitaminoze D je i sporije stvaranje vitamina D u koži. Također, u rizične skupine obolijevanja od hipovitaminoze D pripadaju i žene u postmenopauzi, trudnice, dojilje i pretilo osobe.

Osobi koja boluje od hipovitaminoze D preporučuje se dnevni unos vitamina D od 1500 do 2000 IU. Prvi simptomi koji ukazuju na nedostatak vitamina D su: kronični umor, dijabetes, bolesti srca, te osteoporoza. Za liječenje nedostatka vitamina D najviše se preporuča provođenje više vremena na suncu, njegov povećani unos putem hrane (riba, maslac,

mliječni proizvodi (Tablica 1.), te konzumiranjem raznih dodataka prehrane kao što su: gel kapsule koje sadrže vitamin D₃ u tekućem ili praškastom obliku, D₃ kapi [15].

Tablica 1. Količine preporučenih namirnica kod nedostatka vitamina D

Hrana	Količina	Vitamin D (IU)
riblje ulje	1 žlica	1,360
kuhani losos	100 grama	360
kuhana skuša	100 grama	345
tuna u konzervi	85 grama	200
sardina u konzervi	50 grama	250
sok od naranče (cijedeeni)	225 grama	100
mlijeko	1 šalica	98
žitarice	1 šalica	40
jaja	1 jaje	20
kuhana jetra, govedina	100 grama	15
sir	30 grama	12

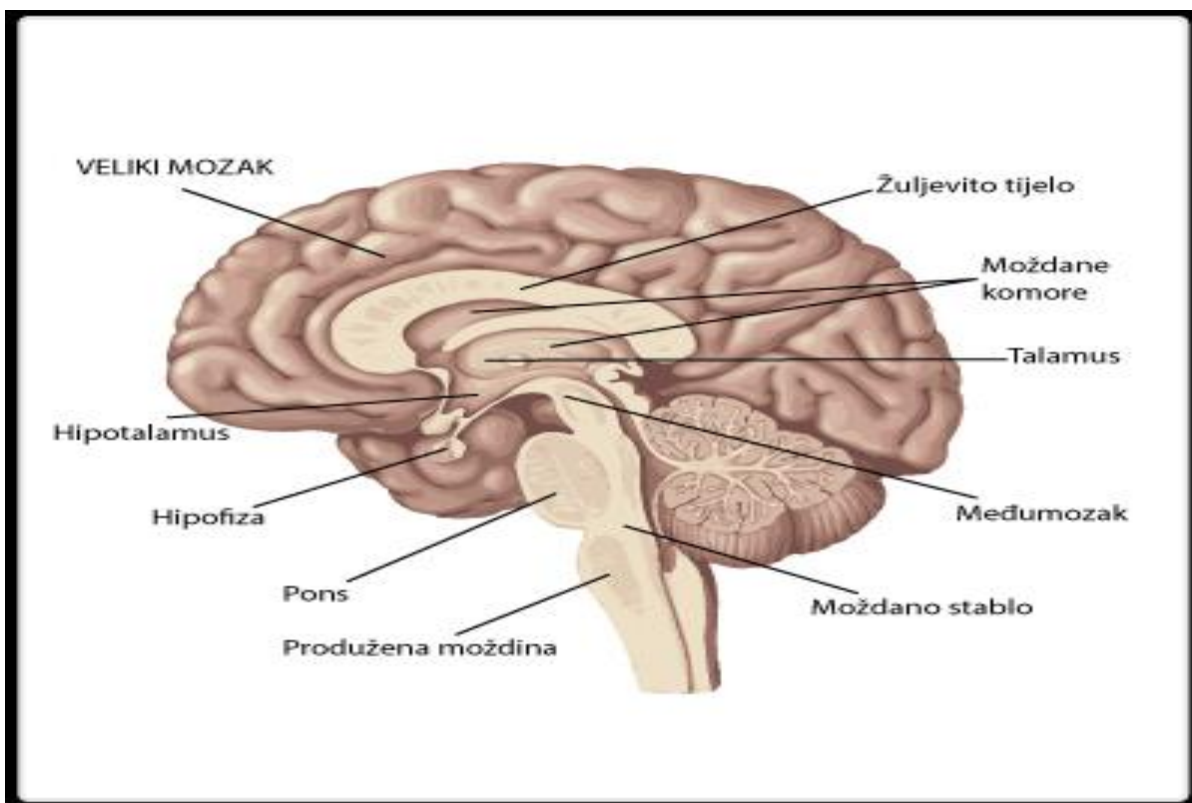
2.2. Mozak

Mozak (grč. *encephalon* = „ono što je u glavi“) je jedan od temeljnih dijelova središnjeg živčanog sustava (SŽS) uz kralježničnu moždinu. Mozak se sastoji od : moždanog debla (lat. *truncus ecephalicus*), malog mozga (lat. *cerebellum*) i velikog mozga (lat. *cerebrum*) (Slika 3.). Sva tri dijela imaju sivu tvar i bijelu tvar. Siva tvar se nalazi na površini velikog i malog mozga, a bijela tvar u dubini. Površine velikog i malog mozga su nabrane, a pojedine ispučene dijelove razdvajaju plići žljebovi i dublje pukotine [17].

Mali mozak služi za sklad pokreta ruku i nogu, te je bitan za hod i stajanje. Srednji mozak se sastoji od talamusa i hipotalamusa, a sa donje strane hipotalamusa se nalazi hipofiza. Ona služi za izlučivanje hormona koji pojačavaju i slabe rad drugih žlijezda. Funkcija srednjeg mozga vezana je za vid, sluh san, kontrolu temperature. A veliki mozak je centar za inteligenciju (učenje, pamćenje, mišljenje i kontroliranje ponašanja).

Mozak je podijeljen na četiri režnja [18]:

1. čeonni režanj- središte osobnosti i planiranja
2. tjemeni režanj- središte za osjet i dodir
3. sljepoočni režanj- središte za zvuk i koordinaciju zvuka sa slikom
4. zatiljni režanj- sadrži područje za vid i pohranu vidnog pamćenja.



Slika 3. Dijelovi mozga [19]

2.2.1. Razvoj mozga

Do razvoja središnjeg živčanog sustava dolazi već u 3. i 4. tjednu embrionalnog života. Prvo se razvije neuralna cijev, koja je osnova za razvitak SŽS [17]. Neuron (živčane stanice) i glije (potporne stanice) su sastavni dio središnjeg živčanog sustava. Neuron služe za stvaranje, vođenje, prenošenje živčanih impulsa uzrokovanih podražajima koji se javljaju u samom organizmu ili njegovoj okolini. Interneuralne i neuromuskularne veze (urastanje aksona, razvoj sinapsi i razvoj postsinaptičkih dendrita) su nužne za početak fetalnih kretanja.

Neuroni počinju sa širenjem živčanih impulsa čim se povežu, a pretpostavlja se da se to zbiva od 5. do 7.tjednna trudnoće [20]. No, nakon rođenja dolazi do sve bržeg povezivanja. Prvo se razvijaju jednostavni dijelovi mozga (moždano deblo), koji su zaslužni za regulaciju osnovnih životnih funkcija kao što su otkucaji srca i krvni tlak, a zatim se razvijaju sve složeniji dijelovi. Nakon moždanog debla razvija se limbički mozak, koji služi za kontrolu emocija, pamćenje i ponašanje vezano za opstanak. A, poslije rođenja razvija se moždana kora, odnosno najsloženije funkcije kao što su učenje, govor i apstraktno mišljenje.

Kako bi čovjek uopće mogao izvršiti određenu radnju, udaljeni dijelovi mozga moraju se međusobno povezati (npr. da bi čovjek mogao vidjeti, stanice oka se moraju spojiti putem očnog živca sa stanicama moždane kore na zatiljnom dijelu mozga gdje se nalaze vidni centri). Mozak se povezuje horizontalno, lijeva i desna polutka, te vertikalno, jednostavnija i složenija područja mozga [21]. Tijekom prve godine djetetovog života, mozak se utrostruči u obujmu. U tom razdoblju dijete koristi 60% unesene energije za razvoj središnjeg živčanog sustava. Pošto su masnoće glavni sastojak membrane moždanih stanica i mijelinske ovojnice svakog živca, potrebno je unositi dovoljne količine masnoća za razvoj i rad mozga. Namirnice koje pomažu u radu mozga su: brokula, jaja, grašak, mliječni proizvodi, losos, mahunarke, piletina, naranče i slično.

2.3. Uloga vitamina D u razvoju mozga

Uz regulacije mehanizama kalcija i fosfora, nedavno otkrivena uloga vitamina D je i u regulaciji razvoja živčanog sustava i njegove funkcije [11]. Njegov učinak na živčani sustav uključuje neurotrofiju, neurotransmisiju, neuroprotekciju i neuroplastičnost. Prvi dokazi neurotrofnog učinka su *in vitro* istraživanja koja su dokazala da je sinteza faktora rasta živaca (eng. *nerve growth factor*, NGF) stimulirana s $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, a to je zatim potvrđeno i *in vivo*. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ povećava razinu sinteze neurotrofnog faktora glijalnih stanica (eng. *glial cell derived neurotrophic factor*, GDNF), i neurotrofina 3 (N-3), te smanjuje razinu neurotrofina 4 (N-4) [22].

Vitamin D ima ulogu i u sintezi neurotransmitera kao što su acetilkolin i dopamin. U jednom je istraživanju novorođenčad štakora tretirana s jednom dozom 0,05 mg vitamina D, te je nakon tri mjeseca proučavano pet područja mozga (frontopolarni korteks, hipotalamus, hipokampus, striatum i moždani sloj). Uočena je povišena razina dopamina kod tek rođenih

štakora, te da razina dopamina ostaje povišena i nakon prestanka hormonskog djelovanja. Neka od istraživanja potvrđuju i neuroprotektivnu ulogu vitamina D. To jest on ima zaštitni učinak kod neuroinflamatornih i neurodegenerativnih bolesti kao što su multipla skleroza i Parkinsonova bolest [22].

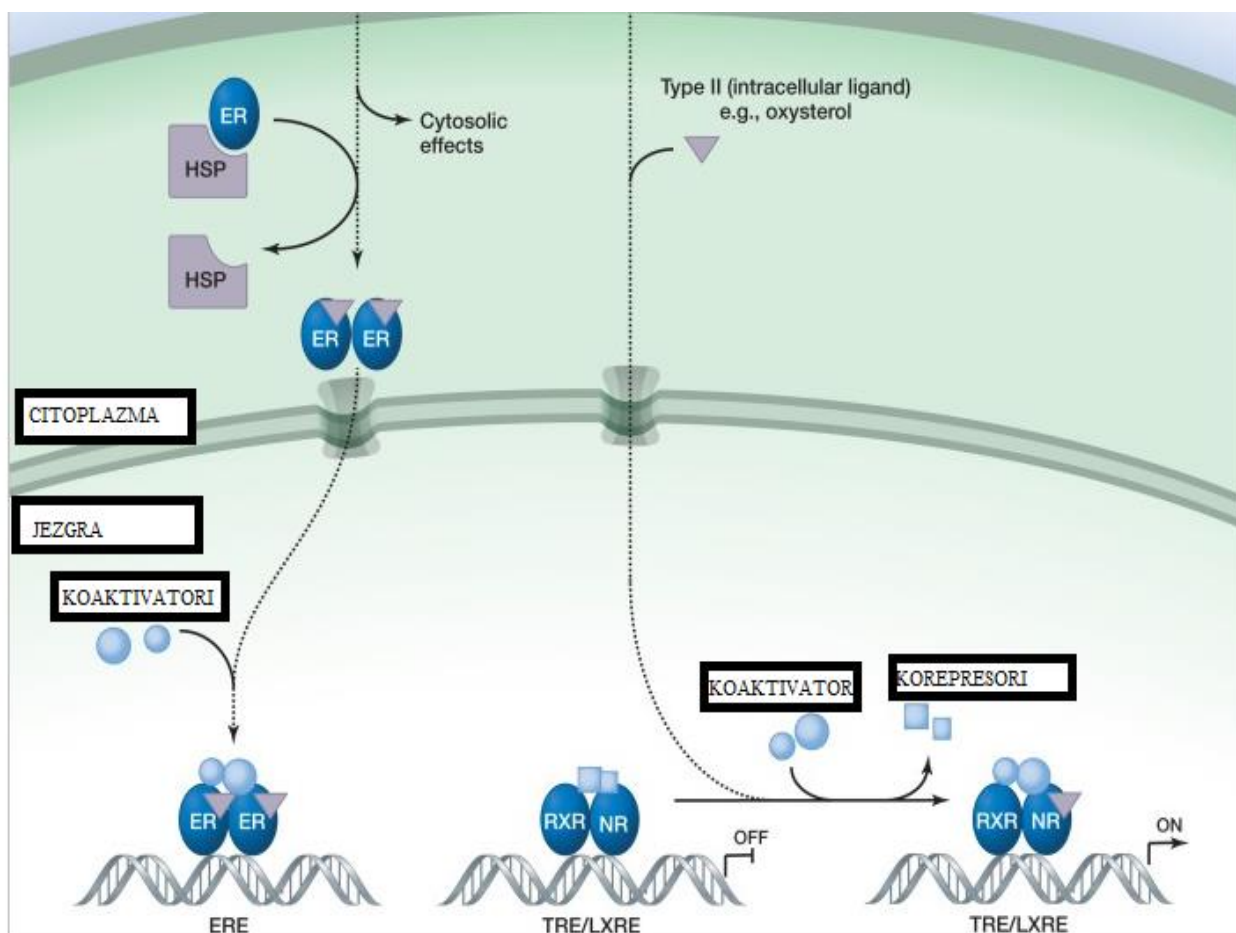
Potpun mehanizam vitamina D u mozgu je još uvijek nepoznat. Enzimi potrebni za aktivnost vitamina D u mozgu su zapravo receptori vitamina D (VDR), koji zbog transaktivnih transkripcijskih regulatornih faktora podsjećaju na steroidne hormone, te vitamin zbog toga možemo nazivati i neuroaktivni steroid [23]. Vitamin D posebice je važan u trudnoći za razvoj djetetovog mozga, jer njegov nedostatak može smanjiti djetetove mentalne i motoričke sposobnosti. Meta-analiza (statistička obrada podataka iz nekoliko istraživanja s istom temom) tri studije pokazala je morfološke promjene u mozgu povezane s vitaminom D [7]. Rezultati studija su pokazali da je smanjenje koncentracije vitamina D povezano s manjim volumenom mozga, posebice s većom bočnom komorom [24]. Također, ispitivanja su pokazala da nedostatak vitamina D, odnosno kada je koncentracija 25(OH) D < 20 ng/mL kao i prisutnost velikog volumena mozga, signal za anomalije u bijeloj tvari kod osoba bijele rase starijih od 65 godina. Nasuprot tomu, na volumen sive tvari osoba starijih od 65 godina utječe visoka razina 25(OH) D [7]. Brojni poremećaji mozga povezani su s nedostatkom vitamina D ili disfunkcijom njihovih receptora.

2.3.1. Sintetiziranje vitamina D u mozgu

Vitamin D pojavljuje se kao neurosteroidni hormon u mozgu [25]. Enzim, CYP27B1 (25-hidroksivitamin D₃-1- α -hidroksilaza), potreban za pretvorbu 25(OH) D₃ u 1,25(OH)₂ D₃ nalazi se i u mozgu čovjeka i u mozgu štakora [26]. Dok enzim CYP24A1 (1,25-dihidroksivitamin D₃-24-hidroksilaza) služi za lokalnu inaktivaciju 1,25(OH)₂ D₃ [27]. To je prikazano u mikroglijalnim stanicama, koje također pokazuju *in vitro* sintezu aktivnog metabolita, 1,25(OH)₂ D₃ [28]. Mozak može i sam utjecati na razinu i dostupnost metabolita 1,25(OH)₂ D₃. kao što je već spomenuto, signaliziranje 1,25(OH)₂ D₃ je potpomognuto staničnim receptorom- VDR. Vežanjem liganda na VDR stvara se heterodimer koji zajedno s retinoid X receptorom tvori kompleks, te se stvara promotor za mnoge gene i time se potiče transkripcija gena koji reguliraju širok raspon bioloških procesa [29]. Ligand se veže tako

da prođe plazmatsku membranu i izravno se veže s nuklearnim receptorom unutar stanice (Slika 4.). No, moguće je aktivirati transkripciju i bez liganda putem farmaceutskih tvari (npr. lijekovi) što je specifično kod aktivacije dopamina [31]. Pošto je VDR rasprostranjen u cijelom ljudskom mozgu, to bi moglo imati važne funkcijske posljedice. Takva rasprostranjena raspodjela VDR u različitim dijelovima osjetilnih, motoričkih i limbičkih sustava mozga sugerira razna funkcijska svojstva $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ u središnjem živčanom sustavu.

Gleda li se regionalna i stanična lokacija VDR, ponovno je vidljiva sličnost ljudskog i štakorskog mozga. VDR je sličan i drugim nuklearnim steroidnim receptorima u mozgu, kao što su: estrogen, glukokortikoid, progesteron i androgeni receptori [32]. Intenzivna ekspresija VDR u velikim stanicama supstance nigre, jedne od najvećih grupa dopaminskih neurona u mozgu relevantna je tome da $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ povisuje ekspresiju tirozin-hidroksilaze u adrenalnim medularnim stanicama *in vitro*. Tirozin-hidroksilaza je enzim koji utječe na sintezu dopamina [33].



Slika 4. Signaliziranje nuklearnim receptorom [3]

2.3.2. Neurotrofno signaliziranje

Za regulaciju neurotrofnog signaliziranja, odnosno za preživljavanje i migraciju neurona u mozgu također je bitan $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ [34]. On regulira dvije bitne molekule u mozgu, a to su glijalni neurotrofni faktor (GDNF) i faktor rasta živčanih stanica (NGF). $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ dovodi do povećanja sinteze GDNF u obje C6 glijalne stanice, najčešće vrste stanica u središnjem živčanom sustavu koje okružuju neurone i pružaju podršku i izolaciju između njih. Liječenjem C6 glijalnih stanica s 10^{-7} M $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ u 48 sati izazvalo je 18,5 puta veću razinu GDNF mRNA. Rezultati istraživanja su pokazali da $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ u koncentraciji do 10^{-10} M ima pozitivan učinak na razinu GDNF i dodatkom retinoične kiseline dolazi do još veće proizvodnje GDNF-a [35].

GDNF ima znatan učinak na razvoj dopaminergičkih neurona (neuroni koji sintetiziraju ili sadrže dopamin), što je dokazno u eksperimentu s transgeničnim miševima. Zaključak tog istraživanja je da GDNF ima učinak na novourodene, nezrele dopaminske neurone koji se razlikuju od promatranih, zrelih dopaminskih neurona [36]. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ također je regulator rasta faktora živčanih stanica. Dodatkom 10^{-8} M $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ došlo je do dvostrukog porasta NGF mRNA. Liječenje glijalnih stanica dovodi i do porasta razine VDR mRNA [37].

2.3.3. Upalni čimbenici

$1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ je jedan od snažnih imunoregulacijskih čimbenika. On mijenja funkciju potencijalno autoreaktivnih T limfocita [38] na način da potiskuje citokin profil T-pomoćne stanice, čime se mijenja ravnoteža T-stanica u korist njihovih supresora. Stoga su imunosupresivni učinci $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ bitni za autoimune poremećaje koji su povezani sa niskom razinom $25(\text{OH}) \text{D}_3$ kao što su multipla skleroza, dijabetes tip 1 i reumatični artritis [39]. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ u kombinaciji s progesteronom (steroidni hormon), smanjuje intenzitet upale mozga nakon traumatske ozljede tako što prvo smanjuje oštećenja u drugim tkivima, te djeluju neuroprotektivno. Nedostatak vitamina D može usporiti oporavak središnjeg živčanog sustava [40].

2.4. Uloga vitamina D u razvoju neurodegenerativnih bolesti

Vitamin D također regulira i procese koji utječu na multipla skleroza, Parkinsonovu bolest te i druge neurodegenerativne bolesti. Enzim 1- α -hidroksilaza pretvara skladišni 25(OH) D u aktivni oblik vitamina D, 1,25(OH)₂ D₃. Zbog široke raspostranjenosti 1- α -hidroksilaze i VDR u mišićima i mozgu, može se zaključiti da je razina vitamina D važna kod sprječavanja i liječenja neurodegenerativnih bolesti [41].

Sve je više dokaza da vitamin D potiče ekspresiju sinaptičkih proteina, neutrofnih faktora, te manjak neurotransmitera u nekim neurodegenerativnim bolestima. Dovoljna količina 25(OH) D ima povoljan učinak, odnosno povećava količinu markera oksidacijskog stresa kao što su superoksid dismutaza (SOD), malondialdehid (MDA) te ukupni antioksidacijski kapacitet i to bez interakcije s VDR-Fokl poliformizmima.

2.4.1. Multipla skleroza (MS)

Multipla skleroza je jedna od najčešćih organskih živčanih bolesti, te joj je najveći vrhunac incidencije između 20. i 40. godine života dok se nakon 45. godine učestalost obolijevanja smanjuje. Brojna istraživanja dokazuju da žene češće obolijevaju od MS od muškaraca (omjer 3:2) [42]. To je zapravo kronična upalna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽŠ). Manjak vitamina D je jedan od okolišnih čimbenika koji utječu na MS, uz njega okolišni čimbenici su još i infekcije, te pušenje [43].

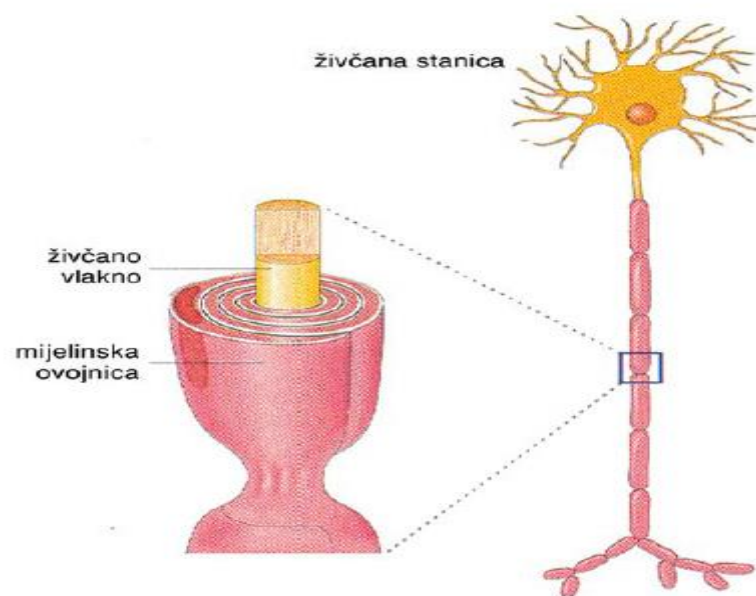
2.4.1.1. Vitamin D kao rizični faktor za nastanak multiple skleroze

Sama činjenica da su pripadnici bijele rase koji žive na sjevernom dijelu Zemlje najučestaliji pacijenti koji obolijevaju od MS, ukazuje na to da vitamin D ima itekako ulogu u razvoju multiple skleroze. Osim toga, nerijetko zahvaća i ljude s prekomjernom tjelesnom masom jer vitamin D zaostaje u adipocitima što pridonosi njegovoj insuficijenciji. Niske razine vitamina D pogoduju razvoju multiple skleroze. Provedeno je istraživanje na 1007 oboljelih od MS i 829 zdravih pacijenata, te je utvrđeno da oboljeli od MS imaju nižu razinu 25(OH) D [7]. Također, niska razina vitamina D može u ranom stadiju bolesti predvidjeti rizik od

razvoja MS. Jedna od studija pokazuje da genetički učinci na puteve vitamina D mogu doprinijeti riziku od MS. Procjenjeno je jesu li genetski uvjetovano snižene razine vitamina D utjecale na rizik od multiple skleroze te je dokazano da je genetski uvjetovana snižena razina 25(OH) D jako povezana s nastankom MS. Zanimljivo je to da rizik od multiple skleroze ovisi i o genu koji kodira enzim (CYP27B1) aktiviran vitaminom D. Vitamin D također može i regulirati gene imunološkog sustava koji su bitni u razvoju multiple skleroze. Pacijenti s multiplom sklerozom imaju razinu 25(OH) između 42 i 74 nmol/l [43].

2.4.1.2. Liječenje multiple skleroze vitaminom D

Sve više se postavlja pitanje da li je moguće vitaminom D spriječiti nastanak, odnosno razvijanje multiple skleroze. Znanstvenici sa Sveučilišta Cambridge-a tvrde da bi vitamin D mogao imati pozitivan učinak na multipla sklerozu. Protein koji popravljaju štetu na mijelinskom omotaču živčanih stanica, aktiviran je vitaminom D. Mijelinski omotač obavija živčane stanice i služi pravilnom provođenju električnih impulsa duž stanice (Slika 5.).



Slika 5. Mijelinski omotač [44]

Kod multiple skleroze, mijelinski omotač mozga i leđne moždine propada, što onemogućava živčanom sustavu da komunicira s tijelom što dovodi do mnogih posljedica (fizičke, mentalne, psihičke). Znanstvenici su uvidjeli da se VDR veže za drugi protein (RXR gama

receptor), čija je uloga obnavljanje mijelinskog omotača. Kada su dodali vitamin D u matične stanice mozga, gdje su bili prisutni ti proteini, vidjeli su da se proizvodnja oligodentrocita (tvore mijelinski omotač) povećala za 80%. A kada su blokirali VDR, sam RXR gama receptor nije mogao producirati oligodentrocite. Stoga je potrebno omogućiti dovoljan unos vitamina D u organizam i regulirati njegovu koncentraciju [45].

2.4.2. Epilepsija

Epilepsija predstavlja skupinu bolesti koje su obilježene ponavljanjem određene vrste napadaja s epizodijskim no često i kroničnim psihičkim promjenama [42]. Ona predstavlja kronični poremećaj stanica moždane kore u kojem one postaju „preosjetljive“ i reagiraju tako da izbijaju električne impulse što dovodi do epileptičnog napadaja.

Nedostatak vitamina D znatno je povezan s epilepsijom. U istraživanjima je uočena smanjena količina 25(OH) D kod pacijenata koji su koristili anti-epileptičke lijekove (AED, eng. „*antiepileptic drugs*“). Vrlo često djeca koja boluju od epilepsije, obole i od bolesti poput cerebralne paralize jer im zbog korištenja AED-a padne razina 25(OH) D. Koji, kako je već rečeno, regulira metabolizam kalcija, odnosno njegova uloga je apsorpcija kalcija za održavanje čvrstoće kostiju [46].

Sustav citokroma P450 se inducira korištenjem nekih od anti-epileptičkih lijekova, te to uzrokuje povećanje katabolizma vitamina D. Neki od anti-epileptičkih lijekova koji uzrokuju indukciju citokroma P450 su: fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i primidon. Uz taj, moguć je i mehanizam indukcije CYP3A4 u jetri i tankom crijevu, koji katalizira pretvorbu 25(OH)D do neaktivnog metabolita. Neka istraživanja su također našla poveznicu između vitamina D i anti-epileptičkih lijekova i polimorfizma VDR-a. Bsm1 polimorfizam VDR-a pokazao se kao mogući faktor rizika od nedostatka vitamina D. Taj polimorfizam je povezan s razinom kalcitriola neovisno o kalciju i fosforu, te njegova prisutnost ukazuje na akutnu i kroničnu upalnu bolest. Dokazano je da pacijenti na terapiji fenitoinom, imaju nižu mineralnu gustoću kostiju (eng. BMD-„*bone mineral density*“) i 25(OH) D što je povezano s Bsm1 polimorfizmom. Uz fenitoin, *in vitro* istraživanjima pokazano je kako i karbamazepin inducira formiranje kostiju. Kao anti-epileptički lijekovi koriste se i dva inhibitora ugljične

anhidraze: topiramata (TPM) i zonisamida (ZNS). Oni uzrokuju metaboličku acidozu, te inhibiraju osteoblastičnu aktivnost [46].

Ljudi koji boluju od epilepsije podložni su frakturi kostiju zbog učestalih padova koji su rezultat hipotonije mišića i slabosti, uzrokovanih nedostatkom vitamina D. Zbog toga pacijenti, a posebice djeca koja se liječe od epilepsije uzimanjem AED-a trebaju povećanu dozu vitamina D. Nije određena točna količina vitamina D koju trebaju unositi, jer ovisi od pacijenta do pacijenta i o tome kolika mu je razina 25(OH) D u organizmu. Primjerice kod djece koja imaju razinu 25(OH) D < 20 ng/ml, preporuča se dnevno unositi 2000 IU kolekalciferola sve dok im razina 25(OH) D ne poraste do 30 ng/ml. Dok kod težih oblika epilepsije gdje je razina 25(OH) D < 5 ng/ml, potrebno je povećati dozu i do 4000 IU dnevno tijekom zimskih mjeseci. A djeci koja imaju 25(OH) D > 30 ng/ml, preporuča se dnevni multivitamin s 400 IU vitamina D, radi prevencije [46].

2.4.3. Parkinsonova bolest

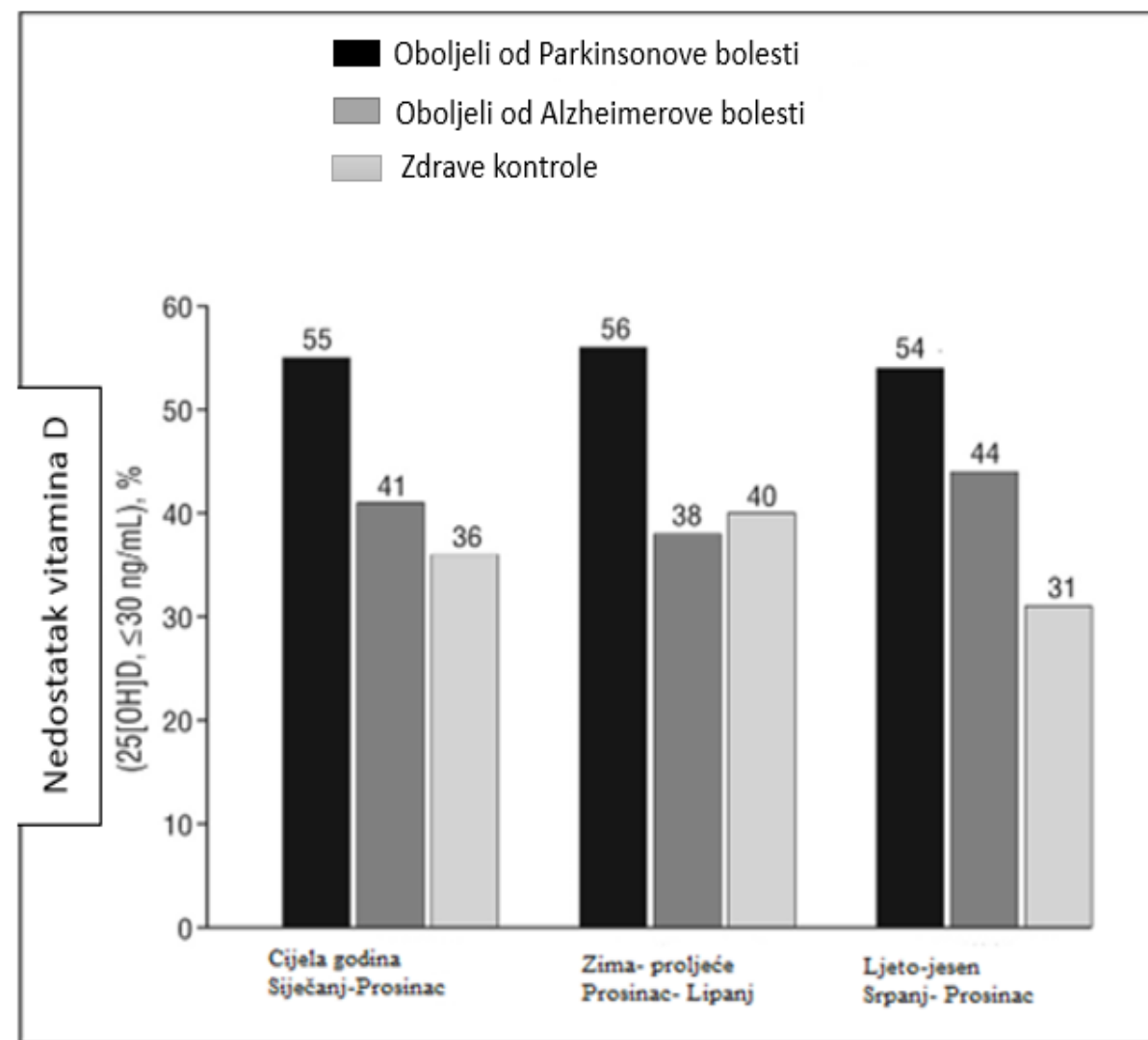
Parkinsonova bolest je sporoprogresivni, degenerativni poremećaj središnjeg živčanog sustava koji se manifestira sporošću i siromaštvom pokreta, mišićnim rigiditetom, tremorom u mirovanju i nestabilnošću pri održavanju položaja tijela. Srednja životna dob oboljelih je oko 57 godina [47].

Kako se VDR i 1- α -hidroksilaza nalaze i u neuronskim i glija stanicama, dokazano je da vitamin D ima neuroprotektivan učinak na mozak. Prvi je dokaz to što 1,25(OH)₂ D₃ inhibira sintezu inducibilne dušične oksidne sintaze (iNOS) koja katalizira nastajanje dušikovog oksida (iz L-arginina), koji kao slobodni radikal oštećuje stanice [48]. Dok, 1,25(OH)₂ D₃ aktivira glutamil-transpeptidazu [49]. Taj enzim je važan u aktivnosti glutationa, antioksidansa koji neutralizira slobodne radikale i sprječava oštećenje stanica. Uzmu li se u obzir i ostala neurotrofna i neuroprotektivna djelovanja vitamina D, koja potiču rast neurona i štite ih, može se zaključiti da vitamin D usporava napredovanje neurodegenerativnih bolesti, poput Parkinsonove [49].

Uočeno je da je kod pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti razina 25(OH) D niža za 11,6 ug/ml u odnosu na zdrave kontrole. Neki od razloga niske razine vitamina D kod oboljelih od Parkinsonove bolesti su: smanjena aktivnost na otvorenom (nedostatak izlaganja suncu), te je većina pacijenata starije životne dobi što itekako utječe na njegovu

razinu. Također, neka ispitivanja su pokazala kako pacijenti s boljim balansom, imaju i višu razinu vitamina D. Balans se mjerio s više testova, kao što su: provjera motoričkih sposobnosti, test senzornog organiziranja, test „ustani-sjedni“ i test „otvori-zatvori“ oči [49].

Uspoređene su razine 25(OH) D kod pacijenata Parkinsonove i Alzheimerove bolesti s onima kod zdravih ljudi u različitim godišnjim dobima. Iz Slike 6. je vidljivo da najveći nedostatak 25(OH) D imaju oboljeli od Parkinsonove bolesti. Kako nije još u potpunosti istraženo na koji točan način nedostatak vitamina D utječe na razvoj ove bolesti, potiču se daljnja istraživanja kako bi se i to utvrdilo [41].



Slika 6. Usporedba nedostatka vitamina D kod Parkinsonove i Alzheimerove bolesti te zdravih kontrola s obzirom na godišnje doba [41]

2.4.4. Amiotrofična lateralna skleroza

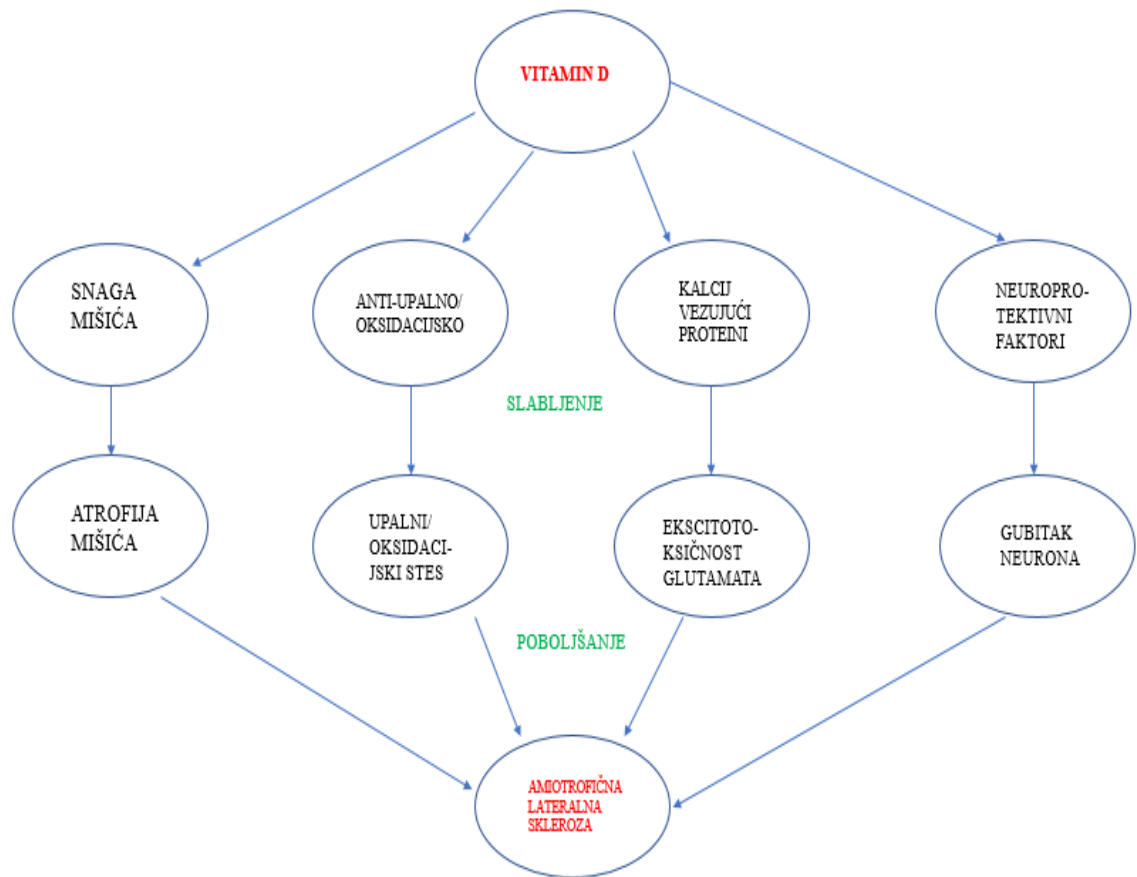
Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je najučestalija sustavna bolest (manifestira se na više organa, te zatim zahvaća cijeli organizam). To je neurodegenerativna bolest u kojoj dolazi do propadanja živčanih stanica mozga i kralježničke moždine, te se često naziva i „bolest motornog neurona“ [50]. Najviše zahvaća muškarce, prosječne životne dobi od 65 godina. Dok srednje trajanje bolesti iznosi 25 mjeseci [42].

Pacijenti s ALS-om skloniji su niskoj razini 25(OH) D zbog dobi, smanjene tjelesne aktivnosti, nehranjenosti te premalo provedenog vremena na suncu [51]. Dokazano je da nedostatak vitamina D ima negativno djelovanje na patofiziologiju amiotrofične lateralne skleroze zbog utjecaja na: markere oksidativnog stresa, markere upale, apoptozu i kvantifikaciju neurona te antioksidacijske enzime. Također je utvrđeno da vitamin D (Shema 1.):

1. utječe na upalu i oksidacijski stres smanjenjem faktora tumorske nekroze- α (TNF- α), interleukina (IL-1 β) i iNOS
2. gubitak neurona povećanjem neuroprotektivnih faktora (MAP- eng. *mean arterial pressure*, GAP- eng. *GTPase-activating proteins*, sinapin)
3. atrofiranje mišića zbog povećane apsorpcije kalcija i sinteze kontraktilnih proteina
4. ekscitotoksičnost glutamata zbog povećanja kalcij vezajućih proteina (parvalbumin, kalbindin, kalretinin) [52].

Visoka razina vitamina D ima pozitivan učinak na ALS. VDR i 1- α -hidroksilaza omogućuju formiranje aktivnog vitamin D i prisutne su u neuronima i glija stanicama. Vitamin D utječe na ekspresiju gena kod boljelih od ALS na Toll-like receptore i kalcij vezajuće protein u mozgu i mišićima, te isto tako utječe i na mehanizme staničnog signaliziranja posredovane glutamatom ili dušičnom oksid sintazom [53].

Vitamin D se može koristiti kao učinkovita terapija ALS zbog njegovog utjecaja mišićnu funkciju, upalu, oksidacijski stress, neuroprotekciju, apoptozu i mitohondrijsku funkciju [51].



Shema 1. Utjecaj vitamina D na ALS

2.4.5 Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest je neurološki poremećaj koji uzrokuje postupno propadanje mozga, dovodeći do problema s ponašanjem, pamćenjem te svakodnevnim funkcioniranjem. Najčešće se javlja kod osoba starijih od 65 godina [53].

Kako pacijenti koji boluju od neurodegenerativnih bolesti često zadovoljavaju veliki broj čimbenika koji utječu na nedostatak vitamina D poput: starije životne dobi, izbjegavanja izlaganja suncu, života u sjevernijim zemljama i slično [41], tako su i oboljeli od Alzheimerove bolesti, također skloni niskoj razini vitamina D. Dokazana je poveznica između niske razine ovog vitamina i Alzheimerove bolesti. Njegov dodatak ima pozitivan učinak, tako što regulira mikro-RNA, pojačava toll-like receptore, kontrolira smanjenje

ekspresije nikotinamid adenin dinukleotid fosfata, te utječe na još mnoge druge procese. Kalcitriol je najbolji dodatak vitamina D kod Alzheimerove bolesti, jer je aktivan oblik metabolita vitamina D₃ [55].

U odlomku 2.4.3. spomenuta je usporedba nedostatka vitamina D kod Parkinsonove i Alzheimerove bolesti (Slika 6.). Istraživanjem su uočene niže razine vitamina D kod Parkinsonove bolesti, nego kod Alzheimerove. Razlog tome je što je Alzheimerova bolest kraćeg tijeka i moguća je veća mobilnost nego kod Parkinsonove bolesti [41].

3. Zaključak

Vitamin D je na neki način jedini „besplatni“ vitamin, jer ga možemo sintetizirati uslijed apsorpcije sunčeve svjetlosti. No, može se unositi i hranom; vitamin D₂ pronalazimo u povrću (gljive, zeleno povrće, žitarice i slično), a vitamin D₃ je značajniji zbog toga što njegova niska koncentracija utječe na razvoj neurodegenerativnih i autoimunih bolesti, te se dobiva iz životinjskih izvora kao što su riblje ulje, žumanjci, jetrica itd. U današnje vrijeme sve više populacije pati od hipovitaminoze D i treba se istaknuti važnost nedostatka vitamina D kako bi se spriječile razne posljedice, primjerice slabost u mišićima, bol u kostima, pospanost, loše raspoloženje te kod težih bolesti mnogo opasniji simptomi.

Razna eksperimentalna i klinička istraživanja potvrdila su ulogu vitamina D u mozgu i neurodegenerativnim bolestima. U mozgu vitamin D ima neurotrofnu, neuroprotektivnu, neurotransmisijsku i neuroplastičnu ulogu. Nedostatak vitamina D u mozgu povezan je s brojnim poremećajima. S obzirom na odstupanje razine 25(OH) D od 50 nmol/L (jer sve < 50 nmol/L ukazuje na hipovitaminozu), potrebno je odrediti koliko se dnevno mora dodatno unijeti vitamina D.

Neurodegenerativne bolesti su povezane s nedostatkom vitamina D, jer su pacijenti najčešće starije dobi, nedovoljno vremena provode na suncu i slabo su aktivni. U nekim slučajevima nedostatak vitamina D uzrokuje napredovanje bolesti (amiotrofična lateralna skleroza). Kod epilepsije je drugi problem, anti-epileptički lijekovi djeluju na smanjenje razine vitamina D.

No, u posljednje vrijeme sve više istraživanja je posvećeno ulozi i funkciji vitamina D u organizmu kako bi se točno utvrdio njegov utjecaj na pojedine procese i kako bi se spriječili svi negativni učinci.

4. Literatura

1. J. M. Berg, J. T. Tymoczko i L. Strayer, Biokemija, Školska knjiga, Zagreb, 2013.
2. P. Karlson, Biokemija, Školska knjiga, Zagreb, 1976.
3. M. Mašić, *Vitamini u animalnim namirnicama*, Vol.VII (2005) 39-45.
4. N. Laktašić- Žerjavić, M.Koršić, Ž. Crnčević-Orlić i B. Anić, Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti, *Liječ Vjesn*, **133** (2011) 194-204.
5. A. Ascherio, K. L. Munger i K. C. Simon, Vitamin D and multiple sclerosis, *The Lancet Neurology*, **9** (2010) 599-612.
6. <http://www.vitaminologija.com/vitamin-d/> (15.06.2017.)
7. G. Mpandozu, E. Aït Ben Haddou, W. Regragui, A. Benomar i M. Yahyaoui, Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions, *Revue neurologique*, **172** (2016) 109-122.
8. S. Gamulin, M.Marušić, Z. Kovač i suradnici, Patofiziologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
9. http://www.nature.com/nrd/journal/v9/n12/fig_tab/nrd3318_F1.html (15.06.2017.)
10. S. Kato, The function of vitamin D receptor in vitamin D action, *J Biochem*, **125** (2000) 717-722.
11. M. Wrzosek, J. Lukaszkiwicz, M. Wrzosek, A. Jakubczyk, H. Matsumoto, P. Piatkiewicz, M. Radziwon-Zaleska, M. Wojnar i G. Nowicka, Vitamin D and central nervous system, *Pharmacol Rep.* **65** (2013) 271-278.
12. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-Consumer/> (15.06.2017.)
13. <http://www.webmd.com/osteoporosis/features/the-truth-about-vitamin-d-why-you-need-vitamin-d> (15.06.2017.)
14. N. Laktašić- Žerjavić, B. Anić i S. Grazio, Vitamin D za snažne kosti, *Reumatizam*, **55** (2008) 111-112.
15. D. Vranešić Bender, Z. Giljević, V. Kušec, N. Laktašić Žerjavić, M. Bošnjak Pašić, E. Vrdoljak, D. Ljubas Kelečić, Ž. Reiner, B. Anić i Ž. Krznarić, Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih, *Liječ Vjesn* **138** (2016) 121-132.
16. <http://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/vitamini/vitamin-d/nedostatak-u-organizmu/> (15.06.2017.)
17. M. Judaš i I. Kostović, Temelji neuroznanosti, MD, Zagreb, 1997.

18. <https://sites.google.com/site/ljudskimozakbiologija/anatomija-mozga> (15.06.2017.)
19. <http://biologijaunastavi.blogspot.hr/2015/02/zivcani-sustav.html> (15.06.2017.)
20. D. Milenković i A. Kurjak, Četverodimenzionalni ultrazvuk u procjeni funkcionalog razvoja središnjeg živčanog sustava i obraza fetalnog ponašanja, *Gynaecologia et perinatologia*, **15** (2006) 3-14.
21. <http://www.istrazime.com/razvojna-psihologija/uvjeti-odrastanja-i-razvoj-mozga/> (15.06.2017.)
22. G. C. DeLuca, S. M. Kimball, J. Kolasinski, S. V. Ramagopalan i G. C. Ebers, The role of vitamin D in Nervous System Health and Disease, *Neuropathol Appl Neurobiol.* **39** (2013) 458-484.
23. P. Germain, B. Staels, C. Dacquet, M. Spedding i V. Laudet, Overview of nomenclature of nuclear receptors, *Pharmacol Rev.* **58** (2006) 685-704.
24. C. Annweiler, T. Annweiler, M. Montero- Odasso, R. Bartha i O. Beauchet, Vitamin D and brain volumetric changes: systematic review and meta- analysis, *Maturitas*, **78** (2014) 30-39.
25. AV. Kalueff i P. Tuohimaa, Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **10** (2007) 12-19.
26. D. Zehnder, R. Bland, M. C. Williams, R. W. McNinch, A.J. Howie, P. M. Stewart i M. Hewison, Extrarenal expression of 25- hydroxyvitamin D-3-1-alpha- hydroxylase, *J Clin Endocrinol Metab.* **86** (2001) 888-894.
27. P. Naveilhan, I. Neveu, C. Baudet, K. Y. Ohyama, P. Brachet i D. Wion, Expression of 25 (OH) vitamin-D-3 24-hydroxylase gene in glial-cells, *Neuroreport.* **5** (1993) 255-257.
28. I. Neveu, P. Naveilhan, C. Mena, D. Wion, P. Brachet i M. Garabedian, Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by rat brain macrophages in vitro, *Neuroscience Research*, **38** (1994) 214-220.
29. S. Christakos, P. Dhawan, Y. Liu, X. R. Peng i A. Porta, New insights into the mechanisms of vitamin D action, *J Cell Biochem*, **88** (2003) 695-705.
30. R. Sever i C. K. Glass, Signaling by Nuclear Receptors, *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **5** (2013)
31. T. Matkovits i S. Christakos, Ligand occupancy is not required for vitamin D receptor and retinoid receptor- mediated transcriptional activation, *Mol Endocrinol.* **9** (1995) 232-242.

32. K. Prüfer, T.D. Veenestra, G.F. Jirikowski i R. Kumar, Distribution of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord, *J Chem Neuroanat.* **16** (1999) 135-145.
33. B. Sanchez, J. L. Relova, R. Gallego, I. Ben- Batalla i R. Perez- Fernandez, 1, 25-Dihydroxyvitamin D-3 administration to 6- hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line- derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum, *J Neurosci Res.* **87** (2009) 723-732.
34. E. Dicou, Neurotrophins and neuronal migration in the developing rodent brain, *Brain Research Reviews*, **60** (2009) 408-417.
35. P. Naveilhan, I. Neveu, D. Wion i P. Brachet, 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor, *Neuroreport.* **7** (1996) 2171-2175.
36. H.S. Chun, M.S. Yoo, L.A. DeGiorgio, B.T. Volpe, D. Peng, H. Baker, C. Peng i J.H. Son, Marked dopaminergic cell loss subsequent to developmental, intranigral expression of glial cell line-derived neurotrophic factor, *Experimental Neurology*, **173** (2002) 235-244.
37. I. Neveu, P. Naveilhan, F. Jehan, C. Baudet, D. Wion, H.F. DeLuca i P. Brachet, 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells, *Brain Res Mol Brain Res.* **24** (1994) 70-76.
38. C. Mathieu, E. Van Etten, B. Decallonne, A. Guilietti, C. Gysemans, R. Bouillon i L. Overbergh, Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system, *J Steroid Biochem Mol Biol.* **89-90** (2004) 449-452.
39. J. P. Kesby, D. W. Eyles, T. H. J. Burne i J. J. McGrath, The effects of vitamin D on brain development and adult brain function, *Mol Cell Endocrinol*, **347** (2011) 121-127.
40. M. Cekic, I. Sayeed i D.G. Stein, Combination treatment with progesterone and vitamin D hormone may be more effective than monotherapy for nervous system injury and disease, *Front Neuroendocrinol.* **30** (2009) 158-172.
41. M. L. Evatt, M. R. DeLong, N. Khazai , A. Rosen, S. Triche i V. Tangpricha, Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients With Parkinson Disease and Alzheimer Disease, *Arch Neurol.* **65** (2008) 1348-1352.
42. K. Poeck, Neurologija, Školska knjiga, Zagreb, 1994.
43. E. Jadrijević, Uloga vitamina D u multiploj sklerozi, Sveučilište u Zagrebu, 2014.

44. <http://suomsbih.com/o-ms.php> (15.06.2017.)
45. <https://www.mssociety.org.uk/cambridge-centre-myelin-repair> (15.06.2017.)
46. A. N. Cebeci i B. Ekici, Epilepsy treatment by sacrificing vitamin D, *Expert Review of Neurotherapeutics*, **14** (2014) 481-491.
47. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/diskinezije-i-bolesti-malog-mozga/parkinsonova-bolest> (15.06.2017.)
48. R.G. Knowles i S. Moncada, Nitric oxide synthases in mammals, *Biochem. J.* **298** (1994) 249-258
49. L. M. Rimmelzwaan, N. M. van Schoor, P. Lips, H. W. Berendse i E. M. W. Eekhoff, Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease, *J Parkinsons Dis.* **6** (2016) 29-37.
50. <http://ordinacija.vecernji.hr/zdravlje/preventiva/amiotroficna-lateralna-skleroza-als-bolest-koja-zaustavlja-voljno-upravljanje-misicima/> (15.06.2017.)
51. C. Karam, M. J. Barrett, T. Imperato, D. J. MacGowan i S. Scelsa, Vitamin D deficiency and its supplementation in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *J Clin Neurosci.* **20** (2013) 1550-1553.
52. A. Gianforcaro i Mazen J. Hamadeh, Vitamin D as a Potential Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis, *CNS Neuroscience & Therapeutics* **20** (2014) 101-111
53. H. Blasco, B. M. Hounoum, D. Dufour- Rainfray, F. Patin, F. Maillot, S. Beltran, P. H. Gordon, C. R. Andres i P. Corcia, Vitamin D is Not a Protective Factor in ALS, *CNS Neurosci Ther.* **21** (2015) 651-656.
54. <http://ordinacija.vecernji.hr/baza-bolesti/bolest/alzheimerova-bolest/> (15.06.2017.)
55. K. V. Lu 'o'ng, L. T. Nquyen, The role of vitamin D in Alzheimer's disease: possible genetic and cell signaling mechanisms, *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* **28** (2013) 126-136.