

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

ACADEMIE SERBE DES SCIENCES ET DES ARTS

GLAS

CDXXX

CLASSE DES SCIENCES MEDICALES

№ 52

Rédacteur
DRAGAN MICIĆ
Membre régulier de l'Académie

BELGRADE
2020

ISSN 0371-4039

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

У р е д н и к
академик
ДРАГАН МИЦИЋ

БЕОГРАД
2020

Издавач
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

Технички уредник
Никола Стевановић

Лектор
Невена Ђурђевић

Коректор
Марија Алексић Шљука

Тираж
300

Штампа
Colorgrafx, Београд

РАДОВИ САОПШТЕНИ НА НАУЧНОМ СИМПОЗИЈУМУ
„НОВИНЕ У ЕНДОКРИНОЛОГИЈИ”,
одржаном у САНУ, 16. децембра 2019. године

САДРЖАЈ – CONTENT

Увод – Драган Мицић	9
Небојша Лалић <i>Савремена терапија типа 2 дијабетеса: достигнућа и дилеме</i>	11
Nebojša Lalić <i>Contemporary treatment of type 2 diabetes: achievements and dilemmas</i>	21
Ђ. Мацут, И. Божић-Антић, Ј. Бјекић-Мацут, С. Огњановић, О. Станојловић, Д. Војновић Милутиновић, Д. Мицић <i>Неалкохолна масна болест јетре и синдром полицистичних јајника: да ли постоји повезаност?</i>	23
Ђ. Macut, I. Božić-Antić, J. Bječić-Macut, S. Ognjanović, O. Stanojlović, D. Vojnović Milutinović, D. Micić <i>Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome: is there a connection?</i>	41
Катарина Лалић <i>Новине у лечењу липидних поремећаја</i>	43
Katarina Lalić <i>Novelties in the treatment of lipid disorders</i>	54
Драган Мицић <i>Поновно добијање у телесној тежини: механизми настанка и терапијски приступ</i>	57
Dragan Micić <i>Body weight regain: mechanisms of occurrence and therapeutic approach</i>	70
Милан Петаков <i>Савремени концепт хипофизитиса</i>	73
Milan Petakov <i>Contemporary concept of hypophysitis</i>	81
Светлана Вујовић <i>Утицај гонадних стероида на кардиоваскуларне болести у менопаузи и инволутивном хипоандрогенизму</i>	83
Svetlana Vujiović <i>Influence of gonadal steroids on cardiovascular diseases in the menopause and involutive hypoandrogenism</i>	91
Снежана Половина <i>Гојазност и репродуктивни систем код мушкараца</i>	93
Snežana Polovina <i>Obesity and male gonadal function</i>	108

Мирјана Шумарац-Думановић <i>Фенотипови у гојазности и њихова парадоксална повезаност са кардиоваскуларним болестима</i>	109
Mirjana Šumarac-Dumanović <i>Phenotypes in obesity and their paradoxical connection with cardiovascular diseases</i>	122
Милош Жарковић <i>Новине у лечењу Гревјсове болести</i>	123
Miloš Žarković <i>Novelties in treatment of Graves' disease</i>	131
Александра Јотић <i>Гојазност у гестацијском дијабетесу: ризик за кардиоваскуларно обољење</i>	133
Aleksandra Jotić <i>Obesity in gestational diabetes: risk for cardiovascular disease</i>	138
Александра Кендерешки <i>GLP-1 аналози у терапији гојазности</i>	139
Aleksandra Kendereški <i>GLP-1 analogues in treatment of obesity</i>	149
Милена Митровић <i>Глукозни метаболизам и метаболички синдром код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа</i>	151
Milena Mitrović <i>Glucose metabolism and metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease</i>	157
Срђан Поповић, Драшко Гостиљац, Саша Илић <i>Да ли је витамин Д нови хормон?</i>	159
Srđan Popović, Draško Gostiljac, Saša Ilić <i>Is vitamin D a new hormone?</i>	167
Весна Димитријевић-Срећковић <i>Медитеранска исхрана у превенцији и лечењу депресије код гојазних</i>	169
Vesna Dimitrijević-Srećković <i>Mediterranean diet in the prevention and treatment of depression in obese people</i>	187
Саша П. Раденковић <i>Супклинички поремећаји функције штитне жлезде код старијих</i>	189
Saša P. Radenković <i>Subclinical thyroid dysfunction in the elderly population</i>	196

УВОД

У Српској академији наука и уметности 16. децембра 2019. године одржан је Научни симпозијум „Новине у ендокринологији“, у организацији Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Симпозијум је организовао академик Драган Мицић, председник Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Академик Владимир С. Костић, председник САНУ, отворио је Симпозијум и поздравио предаваче и слушаоце. У раду Симпозијума учествовало је 16 изврских предавача, академика и ендокринолога са Универзитета у Београду, Новом Саду и Нишу. Током Симпозијума, кроз предавања учесника, изнете су новине у области ендокринологије за различита патолошка стања и болести у овој области. На завршетку Симпозијума донета је одлука да сви предавачи доставе своја предавања како би се публиковала у *Гласу Одељења медицинских наука САНУ*.

Као организатор Научног симпозијума и уредник овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, желим да се захвалим свим учесницима Симпозијума на достављеним текстовима и прецизном поштовању рокова.

Објављивањем овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, саопштења са Научног симпозијума „Новине у ендокринологији“ постају доступна широј научној јавности, чиме испуњавамо једну од мисија САНУ.

Уредник
академик Драган Мицић

СРЂАН ПОПОВИЋ*, ДРАШКО ГОСТИЉАЦ**, САША ИЛИЋ***

ДА ЛИ ЈЕ ВИТАМИН Д НОВИ ХОРМОН?

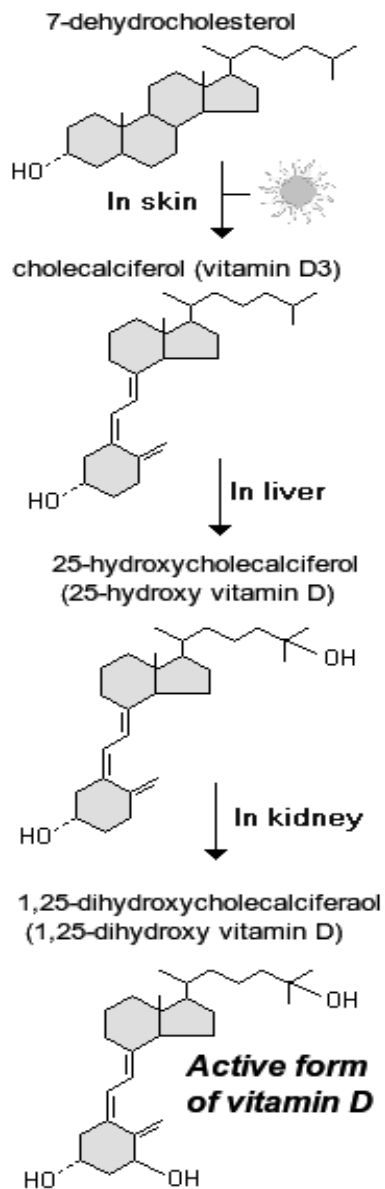
С а ж е т а к. – Витамин Д је липофилни витамин, код кога се активација функције обавља кроз више етапа (од коже, преко јетре, до бубрега). Своје ефекте испољава везивањем за свој рецептор, а уз регулацију више ендокриних (хормонских), аутокриних и паракриних чинилаца. Ефекти холекалциферола сежу много даље од регулације минерално коштане густине – ефектом на скелетне мишиће, кардиоваскуларни систем, централни нервни систем, имуни систем, репродуктивни систем, а има и своје место у терапији и превенцији различитих болести, али и смањењу општег морталитета. Из свих наведених разлога, нема разлога зашто се витамин Д не би могао представити заправо као хормон. Концентрација витамина (хормона) Д изнад 75 нмол/л у здравих особа или особа под ризиком/оболелих од различитих болести је једна од главних препорука везаних за ову тему.

Витамин Д – калцитриол је стероидни хормон који регулише ниво калцијума и фосфора у организму, као и минерализацију костију. Присуство његових рецептора у организму указује да је реч о хормону који има биолошки ефекат далеко већи од обичне минерализације костију. Његов прекурсор је 7-дехидрохолестерол. Дејством УВ-Б зрака у кожи претвара се у холекалциферол (ВитД3). У јетри се претвара у 25-хидроксихолекалциферол (25 хидрокси витамин Д). Потом у бубрезима хидроксилује у активни облик 1,25-дихидроксихолекалциферол (1,25-дихидрокси витамин Д). Свака форма витамина Д се везује за витамин Д-везујући-протеин. Полуживот активне форме (1,25-дихидрокси витамин Д) је свега неколико часова (1).

* Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, и-мејл: prof.srdjan.popovic@gmail.com

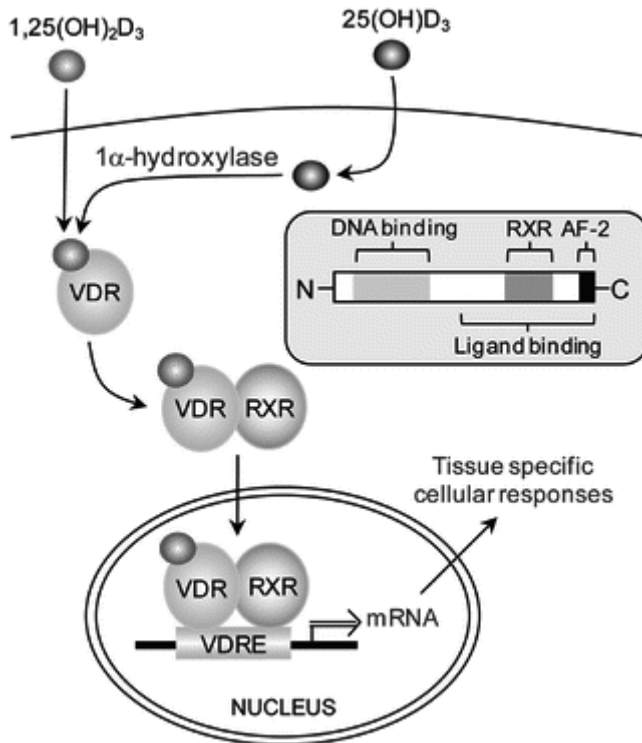
** Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, и-мејл: doctor@med.bg.ac.rs

*** Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, и-мејл: sasa.ilic.dr@gmail.com



Свака ћелија у људском организму има рецепторе за витамин Д. Код ниских вредности, паратиреоидна жлезда компензаторно отпушта више паратхормона који уграђује калцијум у кости. Секундарни хиперпаратироидизам је веома чест налаз код неадекватне супституције Д витамином, што може довести и до непотребне дијагностике аденома паратиреоидне жлезде, а да се претходно не провери ниво витамина Д. Код сваког одређивања паратиреоидног хормона неопходно је одредити и ниво витамина Д и јонизованог калцијума у серуму, али и коштаног изоензима алкалне фосфатазе.

Предозирање супституционе терапије хормона Д доводи до токсичних ефеката хормона. У терапији хипопаратироидизма може се јавити и хиперкалцемија услед превелике дозе витамина Д. Хипер-



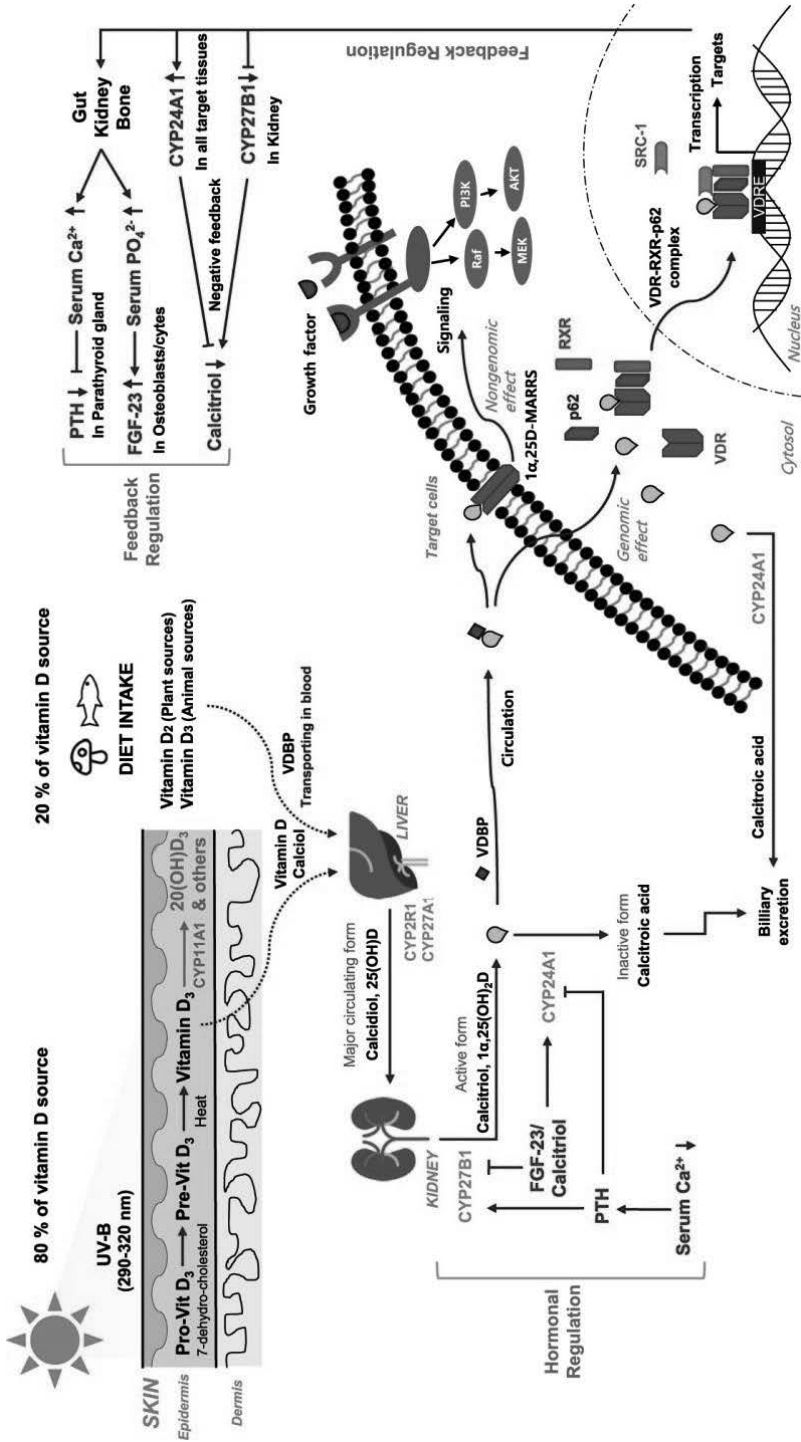
витаминоза Д на анималним моделима указала је на висок ризик од појаве калцификације органа и васкулатуре крвних судова, али са друге стране и хиповитаминоза Д, путем нискостепене хроничне инфламације, промовише калцификацију крвних судова (1,2).

Витамин Д има утицај на апсорпцију калцијума из гастроинтестиналног тракта. Треба знати да се конверзија Д2 (ергокалциферол – најчешће унос кроз храну биљног порекла) у Д3 дешава у здравој јетри, а конверзија Д3 у Д4 у здравим бубрезима, због тога је код бубрежне инсуфицијенције неопходна супституција ВитД4 (1.25 ОН форма – калцитриол) или макар Д3 (25ОН форма – калцидиол). Витамини А и Ц се такође метаболишу, али се претходно не активирају као витамин Д. Због свог хормонског прекурсора, рецептора, као и интеракција са осталим хормонима (*FGF-23*, паратиреоидни хормон, инсулин) ВИТАМИН Д је ХОРМОН (1).

Током XIX века је схваћена улога витамина Д у превенцији рахитиса. Још од 1919. године је започето са једним обликом суплементације витамином Д, а то је конзумацијом рибљег уља. У наставку се, заједно са суплементацијом калцијумом, користи као додатак специфичној терапији за остеопорозу, као и терапија смањене минерално коштане густине – остеопеније (1).

Витамин Д дефицит нема само улогу у спречавању рахитиса и остеопорозе, већ и патолошких фрактура код одраслих, наравно уз адекватан унос калцијума и специфине терапије за остеопорозу. Неки лекови смањују концентрацију 25 хидрокси витамина Д у серуму активирајући прегнан-икс рецептор. Такви лекови укључују антиепилептике, антинеопластичну терапију, антибиотике, нестероидне антиреуматике, антихипертензиве, антиретровирусне, ендокрине лекове и неке биљне лекове (3,4).

Суплементација витамина Д се мора схватити као супституциона хормонска терапија. У исхрани се мале количине налазе у ретким врстама хране (нпр. плаве рибе, црвено месо, јаја, зелено поврће). Због тога се саветује излагање сунцу најмање 15 мин./дневно посебно у периоду од марта до октобра, између 10 и 15 ч (период излагања сунцу када је наша сенка дупло мања од телесне висине). Особе тамније пути се морају излагати значајно дуже сунчевој светлости ради продукције довољне количине Витамин Д. УВБ зраци су најинтензивнији од 10–15 ч током горе споменутих месеци (5). У осталом периоду године саветна је супституција. Без обзира на годишњу доб,



код старијих особа, због природног процеса старења коже, саветује се адекватна супституциона терапија витамином Д.

Статус витамина Д код здраве популације: тежак недостатак < 30 нмол/л, недовољна (инсуфицијентна) концентрација 30–50 нмол/л, оптимална концентрација 50–125 нмол/л (најбољи ефекат када је > 75 нмол/л, али нема јасног концензуса за горњу границу оптималне концентрације), токсична концентрација > 150 нмол/л (према неким студијама и > 250 нмол/л) (6).

Тренутно не постоји међународни консензус о оптималном нивоу суплементације витамина Д. Препоруке се разликују у многим земљама и крећу се од 400 до 2000 и.ј. дневно. Сигурна и уобичајена доза од 25 μg витамина Д3 (1000 и.ј.) подиже ниво серума 25-хидрокси витамина Д у просеку за 15–25 нмол/л (током недеља/месеци). Док је горња дневна граница коју даје Ендокринолошко друштво 10.000 и.ј., Европска агенција за сигурност хране препоручује да остану испод 4000 и.ј./дан (100 μg). Већина земаља је опрезно поставила горњи ниво безбедности од 50 μg дневно (2000 и.ј.) за одрасле. Интернационална фондација за остеопорозу препоручује да се унос витамина Д3 морати повећати на до 50 μg (2000 и.ј.) дневно код особа које су гојазне, имају остеопорозу, саветовано им је ограничено излагање сунцу или имају малапсорпцију (7, 8, 9). Након увођења супституционе терапије хоелкалциферолом због хиповитаминозе Д, а приликом достизања оптималне концентрације витамина Д (25 хидрокси витамин Д у серуму) - > 75 нмол/л, индикован је наставак суплементације 1000–2000 и.ј. хоелкалциферола без даље лабораторијске провере витамина Д.

Најновије студије и истраживања указују на његову улогу у репродукцији. ВДР- (витамин Д рецептор) и Витамин Д регулишу ензиме у гонадама и неопходни су за продукцију сперматозоида: 1) Инактивацијом ензима *CYP24A1* у људским сперматозоидима утичу на њихов квалитет, и у великој су помоћи код мушког инфертилитета. 2) ВДР негенетским путем утичу на концентрацију интрацелуларног калцијума и на мотилитет сперматозоида. 3) На анималним моделима има директан утицај на ниво полних стероида. ВДР активиран Витамин Д у сваком случају представља помоћ за субфертилне парове и припрему за ин витро фертилизацију (ИВФ), чак и при уредном налазу спермограма (10).

Неколико студија последњих година нагласило је да су жене изложене високом ризику за недостатак витамина Д, а то је повезано

са неповољним исходима трудноће, укључујући прееклампсију и гестацијски дијабетес. Три главна негативна исхода трудноће побољшавају додавањем витамина Д: смањење прееклампсије за 60%, смањење гестацијског дијабетеса за 50% и смањење превременог порођаја за 40%. Плацента може претворити 25 хидрокси витамина Д у активни облик 1,25 дихидрокси витамина Д, слично бубрезима; према томе, базична истраживања би у будућности требало да осветле специфичност метаболизма витамина Д током трудноће (11).

Испитивања улоге Витамина Д на развој карцинома такође су усмерена и на његов ефекат на модулацију пролиферације и инвазивности малигних ћелија (нпр. леукемија, карцином дебелог црева). Улога у превенцији деменције и контроли мултипле склерозе је доста испитивана и указала је на ефекат контроле болести, али и превенције. Различите студије указују и на ефекат хиповитаминозе за ризик од настанка дијабетес мелитуса типа 1, као и сам ризик ДМ1 за настапак хиповитаминозе Д и неопходност супституције ради спречавања ризика од настанка смањене минералне коштане густине. Хиповитаминоза Д се увелико испитује и као један од чинилаца за развој инсулинске резистенције и развоја ДМ2, али још увек не постоји консензус за ове тврдње (11,12). Витамин Д има своју улогу и у регулацији секреције инсулина, продукцији ароматаза и остеокалцина (12). Сем наведених ефеката, има своје место и у лечењу и превенцији алопеције и псоријазе (11,12).

Нова искуства у лечењу пацијената са КОВИД-19 инфекцијом или другим инфламаторним стањима указала су да се различитим механизмима може постићи повољан ефекат у редукацији инфламаторног одговора (раније проучаваних на вирусу инфлуенце). Ти механизми укључују индукцију кателицидина и дефензина (модулацијом одговора макрофага на запаљење) који могу снизити вирусну репликацију и смањити концентрацију проинфламаторних цитокина (фактор некрозе тумора алфа и интерферон гама) који доводе до упале која оштећује слузницу плућа (алвеоле), као и повећање концентрације противупалних цитокина. Додатак витамина Д такође појачава експресију гена који се односи на антиоксидативне активности (глутатион редуктаза и модификатор глутамат-цистеин лигазе). Повећана продукција глутатиона штеди употребу аскорбинске киселине (витамина Ц), која има антимицробне активности. Како се АЦЕ2 рецептор представља место посредовања *SARS-COV-2* вируса са организмом човека, калцитриол

(а највише активна форма – хидроксиловани облик витамина Д) има и улогу у смањењу АЦЕ2 рецептора у целом организму. Свој највећи ефекат достижу у спречавању или редукацији клиничке слике акутног респираторног дистрес синдрома (у ковид-19 инфекцији познатог као цитокинска олуја). Да би се смањио ризик од инфекције, препоручује се људима који су у ризику од грипа и/или КОВИД-19 10.000 и.ј./д витамина Д3 у току неколико недеља, како би брзо подигли концентрацију 25 хидрокси витамина Д, а затим наставе дозу одржавања од 5000 и.ј./д (13).

Мањак витамина Д повезан је са повећаним морталитетом код критично оболелих људи (интензивна нега, палијативна нега). Мањи морталитет се бележи код пацијената који користе супституцију витамином Д пре него што су примљени на интензивну негу, у односу на пацијенте са хиповитаминозом Д који не користе супституцију. Уз то, ниво витамина Д драстично опада током боравка на интензивној нези и према неким студијама тада се може ординирати и пулсна доза холекалциферола (14).

ЛИТЕРАТУРА

- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Amer Journ Clin Nutr.* 2008; 88(2):491S–499S.
- Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, Lee VW. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients.* 2018; 10(5):652.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019; 40(4):1109-1151.
- Grober U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol* 2012; 4:158–166.
- Lee YM, Kim SA, Lee DH. Can Current Recommendations on Sun Exposure Sufficiently Increase Serum Vitamin D Level? One-Month Randomized Clinical Trial. *J Kor Med Sci.* 2020; 35(8):e50.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference, *The Journ Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(2):234–240.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21(7):1151-1154.
- Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum V, Keppel MH et

Да ли је витамин Д нови хормон?

- al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect.* 2019; 8:R27–R43.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journ Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911–1930.
- Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *World J Mens Health.* 2020; 38(2):164-177.
- Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N. Engl J Med.* 2019; 381:520–30
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020; 12(4):988.
- Martucci G, Tuzzolino F, Arcadipane A, Pieber TR, Schnedl C, Purkart UT et al. The effect of high-dose cholecalciferol on bioavailable vitamin D levels in critically ill patients: a post hoc analysis of the VITdAL-ICU trial. *Intens Care Med.* 2017; 43:1732–1734.

Srđan Popović, Draško Gostiljac, Saša Ilić

IS VITAMIN D A NEW HORMONE?

S u m m a r y

Vitamin D is a lipophilic vitamin, in which the activation of its function is performed through several stages (from the skin, through the liver and kidneys to every organ). It manifests its effects by binding to its receptor and with the regulation of several endocrine (hormonal), autocrine and paracrine factors. The effects of cholecalciferol go far beyond the regulation of bone mineral density – the effect on skeletal muscle, cardiovascular system, central nervous system, immune system, reproductive system, and has its place in the treatment and prevention of various diseases, but also reducing overall mortality. For all of the written above, there are no reasons why vitamin D could not actually be presented as a hormone. The concentration of vitamin (hormone) D above 75 nmol/l in healthy people or people at risk / suffering from various diseases is one of the main recommendations related to this topic.