



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Светлана Ристић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА НИВО ВИТАМИНА Д КОД
ОСОБА СА МЕНТАЛНИМ ПОРЕМЕЋАЈИМА**

Докторска дисертација

Ментор: др сци. мед. Сандра Живановић, ванредни професор

Крагујевац, 2017. година

Ово истраживање урађено је у оквиру Јуниор пројекта бр. 13/14, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Желим да изразим своју искрену захвалност свима који су били уз мене током израде ове докторске дисертације и дали велики допринос да се она и заврши.

Неизмерну захвалност упућујем свом ментору, проф. др Сандри Живановић, на стручној помоћи, саветима и огромној подршци.

За несебичну и драгоцену помоћ, бројне идеје и сугестије, разумевање и подршку, велику захвалност дугујем проф. др Драгану Миловановићу, главном истраживачу и идејном творцу овог клиничког истраживања.

Проф. др Сања Коцић, руководилац Јуниор пројекта, пружила ми је стручну помоћ и изузетно корисне савете, као и пријатељску подршку и разумевање.

Морам поменути и одличну сарадњу и помоћ у реализацији истраживања коју су ми пружили колектив Клинике за психијатрију Клиничког центра Крагујевац, колектив Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац, Служба за клиничку фармакологију и Служба за лабораторијску дијагностику Клиничког центра Крагујевац.

Посебно желим да истакнем професионалну и пријатељску подршку својих колега са Одсека епидемиологије и превенције Института за онкологију и радиологију Србије, да се захвалим Душици Гавриловић на великој и свесрдној помоћи око статистичке обраде података и др Љиљани Вучковић-Декић на смерницама за научноистраживачки рад у биомедицини.

Захваљујем се многобројним пријатељима који су били уз мене, посебно др Мирјани Јанковић, др Катарини Таушановић, Милану Ристићу, Вери Мандић и Владимиру Мандићу.

Академику Момчилу Ристићу, професоркама Борки Стојковић, Љиљани Миловић и др Ани Јовићевић, велико хвала на подршци током мог свеобухватног научноистраживачког и професионалног усавршавања.

И на крају, захваљујем се својој породици, онима без којих све ово и не би имало много смисла. Мојим синовима, који су допринели да писање овог рада буде мало напорније, али да живот буде лепши, мом оцу на безграничној љубави коју ми је пружио и путу који ми је показао, мојој мајци за подршку сваке врсте, разумевање и љубав, брату и баки.

Светлана Ристић (рођ. Веселиновић)

*Мојим синовима Томиславу и Душану, родитељима
Србољубу и Верослави*

САДРЖАЈ

1. УВОД	8
1.1. Ментално здравље кроз историју.....	8
1.2. Ментални поремећаји и друштвени развој	9
1.3. Ментални поремећаји као глобални јавно здравствени проблем.....	9
1.4. Карактеристике менталног здравља грађана у Републици Србији.....	10
1.5. Превенција менталних поремећаја и унапређење менталног здравља.....	11
1.6. Класификација менталних поремећаја.....	11
1.7. Витамин Д	12
1.7.1. <i>Витамин Д у природи</i>	13
1.7.2. <i>Оптимальна количина Д витамина у организму</i>	15
1.7.2.1. <i>Интоксикација витамином Д</i>	16
1.7.3. <i>Епидемиолошки подаци о витамину Д и јавно-здравствени значај</i>	17
1.7.4. <i>Мерење витамина Д</i>	18
1.7.5. <i>Синтеза витамина Д</i>	19
1.7.5.1. <i>Катаболизам витамина Д</i>	21
1.7.5.2. <i>Витамин Д рецептор</i>	21
1.7.6. <i>Процена статуса витамина Д</i>	22
1.7.7. <i>Улоге витамина Д у организму</i>	23
1.7.7.1. <i>Одржавање хомеостазе калцијума и фосфата</i>	23
1.7.7.2. <i>Деловање на грађу и функцију мишића</i>	25
1.7.7.3. <i>Деловање на срце</i>	25
1.7.7.4. <i>Деловање на масно ткиво и метаболизам</i>	26
1.7.7.5. <i>Деловање на инсулин и глукозу у крви</i>	26
1.7.7.6. <i>Антиканцерогено деловање</i>	27
1.7.7.7. <i>Деловање на мозак</i>	27
1.8. Фактори који утичу на ниво витамина Д	28
1.9. Ментални поремећаји и витамин Д	29
1.9.1. <i>Непознанице у односу витамин Д и ментални поремећаји</i>	31
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	32
2.1. Циљеви истраживања	32
2.2. Хипотезе истраживања	32

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	34
3.1. Врста студије.....	34
3.2. Студијска популација	34
3.2.1. <i>Узорковање студијске популације.....</i>	35
3.3. План студије.....	36
3.4. Студијске процедуре.....	36
3.4.1. <i>Поступак прикупљања узорака крви.....</i>	36
3.4.2. <i>Прикупљање других релевантних података.....</i>	37
3.5. Варијабле истраживања.....	37
3.5.1. <i>Биохемијске анализе.....</i>	38
3.5.2. <i>Други фактори ризика.....</i>	39
3.6. Етички аспекти студије	40
3.7. Статистичка анализа.....	40
3.7.1. <i>Прорачун величине студијског узорка</i>	40
3.7.2. <i>Статистичка обрада података.....</i>	41
4. РЕЗУЛТАТИ.....	42
4.1. Опис узорка	42
4.2. Ниво витамина Д у студијској популацији.....	43
4.3. Дефицит витамина Д и демографске карактеристике испитаника.....	45
4.4. Дефицит витамина Д и ухрањеност испитаника.....	47
4.5. Дефицит витамина Д и лоше навике.....	48
4.6. Дефицит витамина Д и карактеристике болести испитаника.....	49
4.6.1. <i>Дефицит витамина Д и дијагноза менталне болести.....</i>	50
4.6.2. <i>Дефицит витамина Д и болести од значаја за дефицит витамина Д.....</i>	51
4.6.3. <i>Дефицит витамина Д и остале болести.....</i>	54
4.6.4. <i>Дефицит витамина Д и породична анамнеза менталне болести.....</i>	55
4.7. Дефицит витамина Д и употреба психофармака.....	57
4.7.1. <i>Дефицит витамина Д и употреба антидепресива.....</i>	59
4.7.1.1. <i>Дефицит витамина Д и број антидепресива.....</i>	60
4.7.2. <i>Дефицит витамина Д и употреба антипсихотика.....</i>	61
4.7.2.1. <i>Дефицит витамина Д и број антипсихотика.....</i>	62

4.7.3. Дефицит витамина Д и употреба антиепилептика.....	63
4.7.4. Дефицит витамина Д и употреба осталих лекова.....	64
4.8. Дефицит витамина Д и исхрана.....	65
4.8.1. Дефицит витамина Д и навике у исхрани (млеко и млечни производи).....	66
4.8.2. Дефицит витамина Д и навике у исхрани (месо,изнутрице, риба и јаја).....	68
4.8.3. Дефицит витамина Д и навике у исхрани (пасуљ, мусли, хлеб и коштуњаво воће).....	70
4.8.4. Дефицит витамина Д и употреба суплемената.....	71
4.9. Дефицит витамина Д и боравак на сунцу.....	73
4.10. Дефицит витамина Д и физичка активност	75
4.10.1. Дефицит витамина Д и мускуло скелетни статус	76
4.11. Дефицит витамина Д и електролити.....	77
4.12. Испитивање корелације	78
4.12.1. Корелација витамина Д и електролита	78
4.12.2. Корелација витамина Д и нумеричких параметара од значаја.....	81
4.13. Бинарна логистичка регресија	82
4.14. χ^2 тест слагања.....	82
5. ДИСКУСИЈА.....	84
5.1. Демографске особине испитиване групе.....	85
5.2. Карактеристике болести испитаника.....	87
5.3. Фармакотерапија.....	90
5.4. Навике у исхрани.....	92
5.5. Боравак на сунцу.....	94
5.6. Физичка активност и мускуло скелетни статус.....	95
5.7. Електролити.....	96

5.8. Докази у студији.....	97
5.9. Ограничења студије.....	100
6. ЗАКЉУЧАК.....	101
7. ЛИТЕРАТУРА.....	102

1. УВОД

1.1. Ментално здравље кроз историју

Ментално здравље подразумева способност успостављања хармоничних односа са другим људима и способност реализације сопствених интелектуалних и емоционалних потенцијала у конструктивном мењању социјалне и физичке средине, субјективни осећај благостања, самоефикасности, независности и компетенције. Концепт менталног здравља такође се дефинише као могућност да особа изрази своју индивидуалност, остварује циљеве које је сама одредила, адекватно се суочава са стресом, ради, ужива у плодовима свога рада и доприноси заједници (Vlajković J., 1990).

У свим културама и историји цивилизације постојале су активности за очување менталног здравља заједнице и спречавања менталних болести, заступљене у обичајима и тековинама које су се огледале кроз важеће уређење друштва и религију. Први писани историјски извори из Месопотамије говоре о улози свештеника у нези душевно оболелих, док су лекари у овој улози описани у Ајурведским списима старе Индије. Однос друштва према менталним поремећајима био је под утицајем степена развоја научних сазнања, али и либералних тековина насупрот догми, религији и празноверју, и развијан од магијског и емпиријског концепта, окрутног и нецивилизацијског, преко античког Хипократовог холистичког сагледавања тела и душе, Галенове медицине која прихвата хуману стоичку етику, па до концепта психосоматике Franca Aleksandera (*Franz Alexander* 1891-1964) (Milovanović D., 2000).

Половином прошлога века, најпре у Француској а затим и код нас, отпочиње употреба психофармака из групе неуролептика, који у потпуности мењају ток тешких душевних обољења која су до тада лечена са скромним успехом (Milovanovic S et al., 2009). Овим великим научним доприносом фармакологије и клиничке психијатрије отвара се ново поље за делатност менталне хигијене, која осим примарне превенције добија задатак да допринесе успешнијој социјалној рехабилитацији и побољшању квалитета живота лечених психијатријских болесника (Basković D., 2010).

1.2. Ментални поремећаји и друштвени развој

Ментални поремећаји представљају доминантне проблеме здравља радно активног становништва индустријски развијеног друштва (Basković D i sar., 2000). Сматра се да ће свака четврта особа у неком периоду свог живота бити погођена неким менталним поремећајем. Процењује се да је 70 милиона људи у свету зависно од алкохола, да око 50 милиона има епилепсију а 24 милиона шизофренију (у свим срединама света, развијеним и неразвијеним, што чини око 1% становништва). Милион људи изврши самоубиство сваке године, а 10-20 милиона покушава да се убије. Не сме се занемарити ни велики број особа које имају неки облик душевне заосталости (Министарство здравља Републике Србије, 2005).

Ментални поремећаји генеришу трошкове за дуготрајно лечење и повезани су са смањењем продуктивности, они доприносе развоју сиромаштва друштва. Њихов утицај протеже се на читаву заједницу и представља огроман економски и социјални терет. Ментални поремећаји су често повезани са дуготрајним лечењем, одсуствовањем са посла и незапосленосту, што све утиче на емоционално и економско стање чланова породице који негују оболеле, као и на повећање трошкова заједнице.

У исто време, несигурност, низак образовни ниво, неадекватно становање и исхрана су препознати као чиниоци који доприносе развоју менталних болести. Постоје научни докази да се депресија јавља 1,5 до 2 пута чешће у групама друштва са ниским примањима. Ментални поремећаји и сиромаштво чине *circulus vitiosus*, те погађају више димензија индивидуалног и друштвеног развоја (WHO, 2003; Министарство здравља Републике Србије, 2005; Jevtić M i sar., 2008).

1.3. Ментални поремећаји као глобални јавно здравствени проблем

Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), на почетку новог миленијума у свету 450 милиона људи пати од неке психичке болести или поремећаја понашања, 33% година живота проведених са онеспособљеношћу (YLD – *Years Lived with Disability*) последица су неуропсихијатријских поремећаја. Само депресија носи више од 10% YLD

(Basković D., 2010).

Депресија представља један од главних глобалних јавно здравствених проблема. СЗО наводи да је депресија трећи узрок оптерећења болестима широм света, а очекује се да ће бити други водећи узрок оптерећења болешћу од 2030. године (Day CMJ et al., 2011; Li G et al., 2013). Само је униполарна депресија одговорна за више од једне, на сваких десет, година живота проживљених са инвалидитетом, на светском нивоу (Murray CJL, Lopez AD., 2004). Код нас је депресија значајно заступљена у укупној популацији, чини једно од водећих обољења које оптерећује здравље становништва, а прелиминарни извештаји процењују да је општа учесталост депресије у становништву наше земље 6.3% (Knežević T i sar., 2008; Stojadinović T i sar., 2013). Најновији подаци указују да је депресија код нас присутна код 8.2% жена а код 4.3% мушкараца, а да су уопште симптоми који се повезују са негативним афектом преовлађујући код женске популације (Grozdanov J i sar., 2007; Stojadinović T i sar., 2013).

Неуропсихијатријска обољења су одговорна за 13% изгубљених година живота (DALY–*disability adjusted life years*) (Basković D., 2010). Међународна организација рада (ILO–*International Labour Organization*) процењује да трошкови лечења менталних поремећаја у земљама чланицама Европске уније, износе 3-4% бруто националног дохотка (WHO., 2003).

1.4. Карактеристике менталног здравља грађана у Републици Србији

Интензиван акутни и хронични стрес и акумулирана траума, којој је изложено цело наше друштво у протекле две деценије, од ратних дешавања до транзиције, проузроковали су значајне последице по ментално здравље. Према подацима Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, број дијагностикованих случајева менталних поремећаја и поремећаја понашања (Ф00-Ф99) у сталном је порасту 1999-2002. године и креће се од 271 944 до 309 281 (Lečić-Toševski D i sar., 2005). Број менталних поремећаја и поремећаја понашања порастао је за 13,5%, а њихов укупан морбидитет и морталитет су у порасту. Тако се ови поремећаји сада налазе на другом месту највећих здравствених проблема становништва у Србији, одмах иза кардиоваскуларних болести (Tosevski DL et al., 2012).

Посттрауматски стрес манифестује 30% избеглица, али и 11% студената без негативног искуства, такође и значајан број средњошколаца испољава стресом условљен поремећај прилагођавања (Lečić-Toševski D i sar., 2005; Maksimović M i sar., 2005). Поремећаји везани за стрес нису једина последица катастрофичних година. Други поремећаји су такође у порасту: депресија, број самоубистава, злоупотреба психоактивних супстанци, психосоматски поремећаји, деликвенција и насиље су у екстремном порасту; повећан је морбидитет и смртност у млађим годинама. Синдром изгарања међу лекарима је такође чест (Министарство здравља Републике Србије, 2005).

1.5. Превенција менталних поремећаја и унапређење менталног здравља

Ментално здравље представља национални капитал и као такво мора бити унапређивано заједничким напорима целокупне заједнице и свих заинтересованих, укључујући и пацијенте (кориснике), њихова удружења и породичне групе. Конвенционални приступ заснован на лечењу болести треба да буде проширен на свеобухватни, мултидимензионални приступ менталном здрављу и менталним поремећајима.

Према Отава декларацији, стратегије за унапређење менталног здравља имају за циљ да омогуће особама да повећају контролу над сопственим животом и да побољшају њихово ментално здравље развојем личних вештина и отпорности, стварањем подржавајуће околине и оснаживањем људи и заједница. Заштита и унапређење менталног здравља треба да буду свеобухватни. Они треба да буду вођени демистификацијом менталних поремећаја, инвестирањем у здраве снаге популације и особа под ризиком, као и фокусирањем на здравље, а не на болест. Програми за ментално здравље треба да укључују превентивне активности и активности за унапређење менталног здравља (Министарство здравља Републике Србије, 2005).

1.6. Класификација менталних поремећаја

Класификација менталних поремећаја извршена је у складу са *Међународном статистичком класификацијом болести и сродним здравственим проблема, десета ревизија* Институт за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић-Батут". (Међународна

статистичка класификација болести и сродних здравствених проблема. Десета ревизија, Књига 1; Издање 2010).

Према овој класификацији, група душевних поремећаја и поремећаја понашања (Ф00-Ф99) садржи следеће подгрупе приказане у (Табели 1).

Табела 1. *Класификација душевних поремећаја и поремећаја понашања*

Група	Подгрупа
Ф00-Ф09	Органски и симптоматски душевни поремећаји
Ф10-Ф19	Душевни поремећаји и поремећаји понашања узроковани употребом психоактивних супстанци
Ф20-Ф29	Схизофренија, схизотипски поремећаји и суманути поремећаји
Ф30-Ф39	Поремећаји расположења (афективни поремећаји)
Ф40-Ф48	Неуротски, стресогени и телесно манифестни поремећаји
Ф50-Ф59	Синдроми поремећеног понашања удружени са физиолошким сметњама и телесним факторима
Ф60-Ф69	Поремећаји личности и поремећаји понашања одраслих
Ф70-Ф79	Душевна заосталост
Ф80-Ф89	Поремећаји развоја психе
Ф90-Ф98	Поремећаји понашања и поремећаји емоција са почетком у детињству и адолесценцији
Ф99-Ф99	Неозначен душевни поремећај

Ова класификација укључује и поремећаје душевног развоја а искључује симптоме, знаке и патолошке клиничке и лабораторијске налазе, неклассификоване на другом месту (Р00-Р99).

1.7. Витамин Д

Историјски, у развоју научне мисли о витамину Д може се издвојити неколико кључних имена и научних открића: Elmer McCollum га је изоловао из рибљег уља и дао назив Д

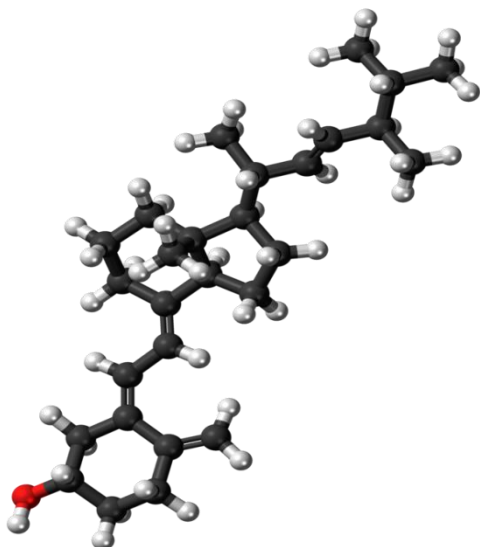
витамин (1922); Adolf Windaus је изоловао 3 облика: Д₁, Д₂ и Д₃ (1928. године Нобелова награда); Hector de Luca са сарадницима (1968-1971) открио је и описао пут синтезе у организму и повезаност са паратхормоном у одржавању хомеостазе калцијума; Mark Haussler је 1975. године открио рецептор за витамин Д (Naumović N., 2010).

По хемијској природи је стероидни молекул-секостероид, растворљив у мастима (Lin R, White J., 2004). С обзиром на чињеницу да се витамин Д може синтетисати услед излагања Сунчевом зрачењу, постоје многобројне тврдње да овај молекул заправо није „прави“ витамин, већ хормон (Dusso A et al., 2005). У том смислу и даље постоје несугласице у стручној и научној јавности, иако је термин витамин Д далеко прихваћенији и заступљенији у литератури.

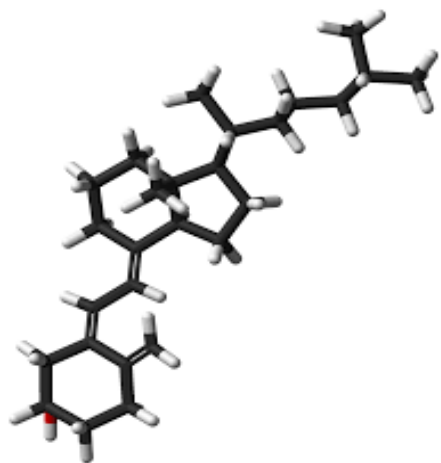
1.7.1. Витамин Д у природи

Витамин Д је у природи присутан у две форме: витамин Д₂ (ергокалциферол), који је биљног порекла и витамин Д₃ (холекалциферол), који је животињског порекла (*Слика 1*) и (*Слика 2*). Неке намирнице су природно богате витамином Д, највише витамина Д налази се у морској риби (лосос, скуша, туњевина, сардине), јунећој јетри, жуманцу јајета, сувом воћу, зеленом лиснатом поврћу (и витамин К), хлебу од целог зрна жита, пахуљицама житарица, док се велики проценат намирница контролисано обогаћује (фортификаује) витамином Д и то најчешће млеко, сир, маргарин и пудинг. Д витамин из хране, или настао под дејством ултравиолетних (УВ) зрака, не може да проузрокује интоксикацију организма. Суплементи Д витамина могу бити природни дијететски или синтетски фармаколошки препарати.

Значај синтезе и уноса витамина Д исхраном се посебно истиче у циљу правилног развоја костију, обзиром да је потврђена улога витамина Д у метаболизму калцијума и фосфата и минерализацији костију (Zeljic K et al., 2013; Naumović N., 2010).



Слика 1. Хемијска структура витамина D_2 – ергокалциферол



Слика 2. Хемијска структура витамина D_3 – холекалциферол

1.7.2. Оптимална количина Д витамина у организму

Витамин Д се синтетизује у организму из свог прекурзора, 7-дехидрохолестерола, који 80% настаје у кожи под дејством УВ зрака (230-315 nm) у плазма мембрани епидермалних кератиноцита и дермалних фибробласта, а 20% се уноси орално у храни и/или суплементима. Количина витамина Д који се уноси у организам мери се у интернационалним јединицама (IU). Препоруке из Institute of Medicine (IOM) за адекватан дневни унос витамина Д су 200 IU/дан за децу и одрасле до 50 година старости, 400 IU/дан за одрасле од 51 до 70 година старости, и 600 IU/дан за одрасле 71 годину и старије. Међутим, већина стручњака се слаже да када нема адекватног излагања сунцу, деца и одрасли захтевају око 800 до 1000 IU/дан. Не препоручује се уношење више од 4000 IU/дан. Најважније је излагање коже сунцу. У нашим крајевима од маја до октобра довољан је дневни боравак на сунцу од 5 до 15 минута да би се обезбедила оптимална дневна количина. Оптимална дневна количина витамина Д може да се обезбеди и из 2 кафене кашичице рибљег уља (10 µg тј. 400 IU) или капсуле рибљег уља (5 µg или 200 IU витамина Д). Ниво витамина Д се добија мерењем 25(OH)D у серуму (калцидиол). IOM дао је препоруке за дефицијентне и суфицијентне, вредности витамина Д и препоруке за хипервитаминозу витамина Д (Табела 2). Препоруке за дефинисање инсуфицијенције витамина Д, ниво витамина Д од 21 до 29 ng/ml тј. 52 до 72 nmol/l и нормалне вредности ≥ 30 ng/ml тј. ≥ 75 nmol/l дао је и Holick 2007. (Naumović N., 2010; Holick MF., 2007; Institute of Medicine, 2010).

Табела 2. Утицај концентрације 25-хидроксиолекалциферола 25(OH)D у серуму на здравље (IOM)

nmol/l**	ng/ml*	Здравствени статус
<30	<12	Недостатак витамина Д, доводи до рахитиса код одојчади и деце а код одраслих до остеомалације
30–50	12–20	Генерално се сматра неадекватним уносом за свеукупно здравље и кости
≥50	≥20	Генерално се сматра адекватним за свеукупно здравље
>125	>50	Потенцијални негативни ефекти, нарочито >150 nmol/l (>60 ng/ml)

* Серумске концентрације су изражене у наномолу по литру (nmol/l) и нанограму по милилитру (ng/ml).

**1 nmol/l=0.4 ng/ml

1 µg=40 IU витамина

1.7.2.1. Интоксикација витамином Д

Интоксикација витамином Д се јавља ретко, по правилу након узимања великих доза пер ос. Узимање 50 000 IU повећава концентрацију витамина Д на око 150 ng/ml, манифестује се хиперкалцемијом, хиперфосфатемијом, прекомерном супресијом лучења паратхормона (PTH), и екстраскелетним калцификацијама (бубрези, миокард, залисци, зид крвних судова). Да би се избегла штетна дејства при примени високих доза витамина Д, неопходно је свака 2 до 3 месеца праћење нивоа калцијума и фосфата у плазми, терапију треба прекинути ако је ниво калцијума >2,54 mmol/l и фосфата >1,49 mmol/l (Naumović N., 2010; Holick MF., 2007).

1.7.3. Епидемиолошки подаци о витамину Д и јавно-здравствени значај

Новији епидемиолошки подаци показују да око милијарду људи широм света, укључујући Северну Америку и Европу, има дефицијенцију витамина Д (Ramagopalan S et al., 2010; Aung T et al., 2009). Забрињавајућа је и чињеница да код близу половине популације постоји дефицит витамина Д у организму у односу на жељене, оптималне вредности. Тако висок проценат заступљености недостатка витамина Д се најчешће објашњава исхраном сиромашном овим витамином, слабом изложеношћу Сунчевом зрачењу, али и употребом крема за заштиту од Сунца, које у високој мери могу инхибирати процес синтезе витамина Д (Naumović N., 2010; Dusso A et al., 2005).

С обзиром на чињеницу да је Сунчево зрачење основни покретач синтезе витамина Д у кожи, ниво калцидиола у серуму показује сезонско варирање, при чему је највиша концентрација забележена код особа током летњег периода, а најнижа зими и у току раног пролећа (Berry D, Нурропен Е., 2011). Интересантно је напоменути да је уочено постојање етничких/расних разлика у нивоу витамина Д у серуму, па тако особе афричког порекла имају око два пута нижи ниво калцидиола у поређењу са особама Европског порекла. Поред тога, управо је међу Афро-Американцима забележена виша инциденца колоректалног карцинома, као и канцера простате и дојке у поређењу са белцима (Roff A, Taylor Wilson R., 2008; Garland C et al., 2004).

Недостатак витамина Д изазива рахитис и остеомалацију због поремећаја минерализације костију. Установљено је да недостатак витамина Д повећава шансу и за развој остеоопорозе (Holick MF., 2002). Све је више података о улози недостатка витамина Д у развоју дијабетеса мелитуса типа II, дислипидемије и хипертензије (Kavagic S et al., 2013). Већа инциденца кардиоваскуларних болести са повећањем географске ширине такође се доводи у везу са витамином Д (Holick MF., 2002). Сматра се да културолошки фактори, обичаји (начин одевања, излагање сунцу) и алиментарне навике умногоме могу променити зависност нивоа витамина Д од географске ширине.

1.7.4. Мерење витамина Д

Витамин Д је један од најчешће тражених тестова. Треба започети са његовом надокнадом када је ниво 25(ОН)D у крви <20 ng/ml на крају зиме и када су пацијенти у повећаном ризику од падова и прелома. Препорука је и мерење нивоа витамина Д код особа не само са остеопорозом већ и са остеомалацијом, која је последица дефицита коштаних минерала Са, Mg и P. Недостатк витамина Д <12 ng/ml узрочно је повезан са остеомалацијом а недостак <20 ng/ml са преломом кука и другим преломима у остеопорози. Препоруке су и да се мерење нивоа витамина Д врши и код пацијената који користе лекове који проузрокују снижење нивоа 25(ОН)D у крви (*Табела 3*). (Naumović N., 2010; Glendenning P., 2015).

Табела 3. Главни фактори ризика за недостатак витамина Д (индикације за мерење)**Одрасли**

- Знаци, симптоми и /или планирани третман остеопорозе или остеомаластије
- Повећана алкална фосфатаза код нормалне функције јетре
- Хиперпаратироидизам, хипо или хиперкалцемија, хипофосфатемија
- Малапсорпција (нпр. цистична фиброза, синдром кратког црева, инфламаторне болести црева, нелечена целијакија, хирушки третман гојазности)
- Изразито пигментована кожа (негроидна раса), хронични и озбиљан недостатак сунчеве светлости из културних, здравствених, професионалних или хабитуалних разлога
- Лекови који смањују 25(OH)D (антиконвулзиви)
- Хронична бубрежна инсуфицијенција као и трансплантација бубрега

Деца

- Знаци, симптоми и /или планирано лечење рахитиса
- Деца мајки са утврђеним недостатком витамина Д
- Искључиво дојене бебе, без икакве додатне хране или воде у комбинацији са најмање једним другим фактором ризика
- Браћа и сестре (деца из вишеструких трудноћа) са недостатком витамина Д

1.7.5. Синтеза витамина Д

Фазе у синтези (ендокрином систему) витамина Д су: 1) фотоконверзија 7-дехидрохолестерола у витамин Д₃ у кожи или унос витамина Д₃ храном; 2) метаболизам витамина Д₃ у јетри до 25-хидроксихолекалциферола 25(OH)D, главног облика витамина Д у циркулацији; 3) конверзија 25(OH)D у бубрегу (који овде функционише као ендокрина жлезда) до хормона 1,25-дихидроксихолекалциферола 1,25(OH)₂D₃; 4) системски транспорт дихидрокси-метаболита до дисталних циљних органа; и 5) везивање 1,25(OH)₂D₃ за нуклеарни рецептор (VDR) у циљним органима, што прати одговарајући биолошки одговор (Jovsic S et al., 2012).

У кожи се витамин Д производи из 7-дехидрохолестерола под утицајем ултравиолетних Б зрака таласне дужине 270–300 nm, уз највећу продукцију при експозицији светлости

таласне дужине 295–297 nm. Ова таласна дужина светлости јавља се у тропским крајевима свакодневно, у умереном климатском појасу током лета, док се у арктичкој зони практично не јавља. Изомеризацијом преко низа међупродуката, у стратуму спиносуму и стратуму басале епидерма добија се витамин D_3 -холекалциферол, облик који се отпушта у циркулацију. Део витамина D_3 се депонује у адипоцитима, док се други део активира у јетри и бубрезима. Витамин D_3 је физиолошки инертно једињење, код пацијената који оболе од наследног хипокалцемијског витамин D резистентног рахитиса тип II (мутација $CYP1\alpha$) и поред уношења терапијских доза витамина $D_{2,3}$ болест перзистира (Grzanka K, Kucharz EJ., 2004).

У митохондријама јетре се дешава први степен хемијске модификације холекалциферола и то додавањем хидроксилне групе на позицији 25-С атома, уз помоћ ензима 25-хидроксилазе. Тако настаје 25-хидроксихолекалциферол 25(OH) D или калцидиол. Овај облик витамина D представља главну циркулишућу форму и мери се у серуму да бисмо дефинисали статус витамина D код пацијената. Полуживот 25(OH) D је 288 сати. У циркулацији калцидиол је везан за α -глобулин, транспортује се до митохондрија проксималних тубула бубрега где се врши други степен хидроксилације на позицији 1-С атома, ензимом 1α -хидроксилазом. Након другог степена хидроксилације коначно настаје 1,25-дихидроксихолекалциферол 1,25(OH) $_2D_3$ или калцитриол. Калцитриол је метаболички активна форма витамина D и само у датом хемијском облику може вршити физиолошке функције. Полуживот и концентрација калцитриола у крви далеко су нижи у односу на калцидиол те се стога калцидол и користи као индикатор статуса витамина D . Битно је истаћи да је ензим 1α -хидроксилаза пронађен, поред проксималних тубула бубрега и у имунским ћелијама, епителним ткивима, простати, колону, дојци, плућима и другим многобројним ћелијама, ткивима и органима. Овакви налази су били један од показатеља да витамин D може остваривати велики број различитих физиолошких улога (Fraser DR, Kodicek E., 1970; Zeljic K et al., 2013).

Након отпуштања у циркулацију калцитриол се везује за транспортни протеин-витамин D везујући протеин (vitamin D-binding protein VDBP). Ген за VDBP налази се на хромозому 4q11-q13, протеин се синтетише у јетри, у количини од 10 mg/kg/dan, са полуживотом од 48 сати. VDBP има висок афинитет за 25(OH) D и 24,25(OH) $_2D_3$, док 1,25(OH) $_2D_3$ има 10-100 пута нижи афинитет. Одговоран је за транспорт 99% витамина D у циркулацији,

остатак се транспортује везан за албумине и липопротеине. Поред транспорта витамина Д и његових метаболита VDBP има улогу у везивању масних киселина и мономера актина, спречавајући њихову полимеризацију у крвотоку (Verboven C et al., 2002; Head JF, et al., 2002; White P, Cooke N., 2000).

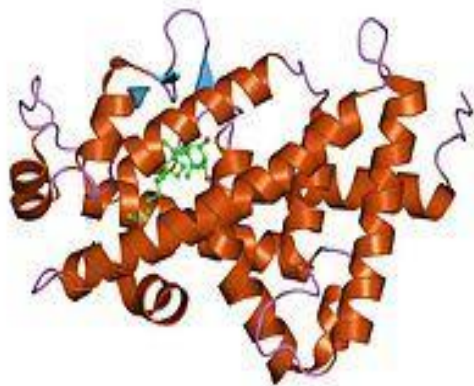
1.7.5.1. Катаболизам витамина Д

Када је реч о катаболизму витамина Д, централно место заузима ензим 24-хидроксилаза која има улогу у деградацији 25(OH)D и 1,25(OH)₂D₃. Додавањем хидроксилне групе на 24-С атом калцидиола односно калцитриола настаје 24,25(OH)₂D₃ и 1,24,25(OH)₃D₃, који су значајно мање активни у поређењу са активном формом витамина Д. Синтеза калцитриола је регулисана повратном спрегом: док Ca²⁺, P⁺ и сам калцитриол супримирају синтезу, повећање концентрације 24,25(OH)₂D₃ и 1,24,25(OH)₃D₃ индукује синтезу калцитриола (Deeb K et al., 2007).

1.7.5.2. Витамин Д рецептор

Иницијално је витамин Д рецептор (VDR) откривен у танком цреву, сматрало се да има улогу искључиво у метаболизму калцијума и фосфора. Сада је познато да је VDR присутан у ћелијама костију, мишића, масти, срца, коже, танког и дебелог црева, бубрега, мозга, простате, гонада и дојки, β ћелијама ендокриног панкреаса, Т-лимфоцитима и Б-лимфоцитима, моноцитима и дендритичним ћелијама. Управо оваква дистрибуција, у ткивима која нису везана за хомеостазу калцијума и фосфора, побудила је интересовање за друге функције витамина Д.

VDR, познат и као NR1H1 (nuclear receptor subfamily 1, group I, member 1), је нуклеарни рецептор и транскрипциони фактор (Слика 3). Ген који кодира VDR налази се на 12q13.11. VDR има висок афинитет и специфичност за витамин Д. Сва дејства витамина Д посредована су VDR-ом. Због такве локације рецептора, витамин Д има плејотропне ефекте и не делује као други витамини само на биохемијске процесе већ регулише транскрипцију великог броја гена и синтезу ћелијских протеина (Marušić G i sar., 2013; Reichrath J et al., 2007; Holick MF., 2004).



Слика 3. Структура VDR

1.7.6. Процена статуса витамина Д

Серумска концентрација 25(OH)D најпоузданији је маркер статуса витамина Д код појединца. Она чини збир ендогено синтетисаног и егзогеног витамина Д, било да је унет путем хране, обогаћених продуката или суплемената.

Одређивање витаминског статуса мерењем концентрације 25(OH)D у вези је са синтезом калцидиола која није ендокрино регулисана, за разлику од синтезе калцитриола, и карактерише се знатно дужим временом полуелиминације које се креће у опсегу од 10 дана до око 3 недеље док је код калцитриола свега од 4 до 6 часова. У плазми се налази 1000 пута већа концентрација 25(OH)D у односу на концентрацију активног метаболита 1,25(OH)₂D₃ (Zerwekh JE., 2008; Holick MF., 2009).

Вредност 25(OH)D се може изразити као ng/ml или nmol/l при чему 1 ng/ml еквивалент 2,5 nmol/L (1 nmol/L=0.4 ng/ml) (Nutritional and environmental medicine, 2010). Одређивање концентрације 25(OH)D која раздваја „неадекватну“ (дефицит или инсуфицијенција) од оптималне концентрације најчешће је вршено уз праћење односа концентрације PTH и 25(OH)Di пораста интестиналне апсорпције калцијума, што је једна од основних улога витамина Д у хуманом организму, при чему је запажено да тек када концентрација 25(OH)D достигне опсег од 50 до 80 nmol/l долази до поспешивања апсорпције калцијума

са 45 на 65% (Holick MF et al., 2005; Lips P., 2007; Heaney RP et al. 2003).

Већина стручњака је прихватила класификацију статуса витамина Д на основу следећих вредности: дефицит представља ниво 25(OH)D који је <20 ng/ml (50 nmol/l), инсуфицијенција је у опсегу вредности од 21 до 29 ng/ml (од 50 nmol/l до 75 nmol/l), док је суфицијенција праћена опсегом од 30 до 100 ng/ml (од 75 nmol/l до 250 nmol/l). Интоксикације витамином Д су детековане при нивоу 25(OH)D>150 ng/ml (Holick MF., 2004; Dawson-Hughes B et al., 2010; Pludowski P et al., 2013; Weisman Y., 2013).

1.7.7. Улоге витамина Д у организму

Витамин Д, односно 1,25(OH)₂D₃, јесте есенцијални чинилац не само хомеостазе калцијума и фосфора, него и пролиферације, диференцијације и апоптозе ћелија, имунске и хормонске регулације и других процеса у организму. Ванскелетни ефекти витамина Д објашњавају се присуством VDR у већини ткива и органа у организму. Осим присуства VDR, једна од потенцијалних теорија за настанак овако широког спектра дејства је да, након што серумска концентрација 25(OH)D достигне вредност >30 ng/ml, постоји довољно супстрата за локалну продукцију активног хормона 1,25(OH)₂D₃ у кожи, колону, простати, плућима и другим ткивима а данас је познато да наведени облик витамина Д поседује способност дешифровања генетских информација за више од 200 гена. Отуда је његов оптималан ниво у телу човека веома значајан за здравље, како деце, тако и одраслих и старих људи. Недостатак витамина Д, поред лоших последица на скелет и зубе, доприноси појави различитих малигнитета, пре свега дебелог црева, простате и дојке, затим аутоимунолошких и алергијских обољења, дијабетеса тип II, артеријске хипертензије и др (Holick MF, Chen TC., 2008; Radlovic N et al., 2012).

1.7.7.1. Одржавање хомеостазе калцијума и фосфата

Основна улога витамина Д је регулација хомеостазе калцијума и фосфора. Да би се ниво калцијума одржао у уским физиолошким границама, витамин Д делује на више органских система. Код сисара, ниво калцијума је прецизно регулисан. Приближно 50% серумског

калцијума је слободно, док је друга половина везана за серумске протеине (албумини) и анјоне (цитрати, бикарбонати, фосфати).

Хомеостаза калцијума одржава се посредством: витамина Д, РТН, калцитонина, дејством на танко црево, кости и бубреге. Гастроинтестинални тракт је место апсорпције калцијума у организму. Количина калцијума која се апсорбује под директним је утицајем количине калцијума у храни и квалитета транспорта кроз епителне ћелије танког црева. Као одговор на ниже вредности калцијума у храни бубрези реагују појачаним стварањем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Доказано је да је при нижем уносу калцијума ефикасност апсорпције у танком цреву већа за 50% (Fleet JC, Schoch RD., 2010).

У костима, остеобласти имају VDR. Његова активација витамином Д у остеобластима подстиче настанак паракриних сигнала (citoкина) који реактивирају остеокласте, да по потреби ослобађају Ca^{2+} из костију у крв. Такође витамин Д везивањем за VDR доводи до минерализације костију, јер повећава активност алкалне фосфатазе и остеокалцина у процесу уградње Ca^{2+} у кости и стварања хидроксиапатита, који чини више од половине коштаног матрикса, делује на коштану густину и даје чврстину костима, превенирајући настанак остеопорозе (Pic J., 2005).

РТН и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулишу на индиректан начин развој и активност остеокласта. Способност ових хормона да стимулишу развој остеокласта и регулишу апсорпцију калцијума у танком цреву и екскрецију путем бубрега кључна је у одржању екстрацелуларног нивоа овог минерала (Manolagas S., 2000).

Главне улоге витамина Д у одржавању хомеостазе калцијума и фосфата су (Passeri G et al., 2008; Khan M et al., 2006):

- повећана апсорпција калцијума и фосфата на нивоу танког црева, стимулацијом синтезе калцијум везујућег протеина;
- ретенција калцијума и фосфата у бубрезима;
- повећана калцификација и минерализација коштаног ткива и
- мобилизација калцијума и фосфата из коштаног ткива.

1.7.7.2. Деловање на грађу и функцију мишића

Д витамин делује и на све три врсте мишића у организму: кардиомиоците, скелетне и глатке мишићне ћелије, па чак и ћелије миометријума и ендометријума. Код старијих особа, посебно преко 65 година, дефицит витамина Д доводи до редукције мишићне масе и снаге, а настаје услед смањења уноса витамина Д у храни, слабијег излагања сунчевој светлости, редуковане дебљине коже, смањене интестиналне ресорпције и ослабљеног метаболичког пута синтезе витамина. Комплекс D-VDR мења метаболизам мишићне ћелије: покреће неколико путева секундарних гласника и у једру проузрокује ДНК синтезу, транскрипцију гена и стварање различитих VDR. Тако долази до пролиферације и диференцијације зреле мишићне ћелије и повећања масе и снаге мишића (Naumović N., 2010).

1.7.7.3. Деловање на срце

Хомеостаза калцијума је неопходна за инотропно, дромотропно, батмотропно и лузитропно својство миокарда те на тај начин обезбеђује физиолошко функционисање кардиомиоцита, али и процесе репарације након исхемије (Djukanovic N et al., 2009). Према литературним подацима утврђена је негативна корелација између серумске концентрације витамина Д и висине крвног притиска (Schmitz KL et al., 2009). Витамин Д доводи до негативне регулације гена за ренин, па тиме смањује крвни притисак, тј. ризик од хипертензије, а на тај начин и од кардиоваскуларних и цереброваскуларних обољења.

Имуномодулаторни ефекти витамина Д резултат су његовог деловања на пролиферацију, диферентовање и апоптозу Т-(посебно *T-helper* типа) и Б-лимфоцита и смањења продукције интерферона и проинфламаторних цитокина у моноцитима (Reichrath J et al., 2007; Holick MF., 2004).

У аутоимуним болестима, као што су мултипла склероза, системски лупус еритематозус, реуматоидни артритис, Кронова болест, псоријаза, фибромиалгија дендритичне ћелије, витамин Д доводи до повећања толеранције Т-лимфоцита према ауто-антигенима и зато минимизира аутоимуне реакције (Arnson Y et al., 2007). Најчешће је испитиван утицај витамина Д на аутоимуна обољења попут дијабетеса мелитуса тип 1, мултипле склерозе,

реуматоидног артритиса и Кронево болести (Antico A et al., 2012).

Истраживања су показала да је Д витамин значајан у лечењу различитих инфекција, чак и туберкулозе и лепре, јер макрофаги, активирани деловањем витамина стварају антибактеријске пептиде сличне кателицидину (cathelicidin) и редукују продукцију проинфламаторних цитокина (Noaham KE, Clarke A., 2008).

1.7.7.4. Деловање на масно ткиво и метаболизам

У масном ткиву комплекс витамин D-VDR инхибише стварање фактора адипогенезе, као што је активатор пероксизома, због тога при његовом дефициту долази до повећане диференцијације преадипоцита у адипоците и стварања новог масног ткива (посебно висцералног и супкутаног). У интеракцији са генетским и спољашњим утицајима, у масном ткиву може доћи до хипертрофије адипоцита, хипоксије и различитих процеса стреса и инфламације, који доводе до дисфункционалности масног ткива, са полиморфизмом VDR и смањењем биорасположивости витамина Д. Тако настају метаболички поремећаји, као што је инсулинска резистенција, дијабетес тип II, масна јетра, хипертензија, дислипидемија, атеросклероза, деменција и неке малигне болести (Naumović N., 2010).

1.7.7.5. Деловање на инсулин и глукозу у крви

Витамин Д повећава секрецију и сензитивност инсулина (стварање GLUT 4 ензима значајног за преузимање глукозе из крви), па при његовом дефициту постоји повећана инциденција дијабетеса мелитуса типа II (Alvarez AJ, Ashraf A., 2010; Miller JL., 2003).

1.7.7.6. Антиканцерогено деловање

Антиканцерогени ефекат витамина Д се огледа у заустављању пролиферације, индукцији диференцијације, индукцији апоптозе, антиангиогенетским ефектима и инхибицији метастазе и инвазије у околне ћелије и ткива. Подаци многобројних епидемиолошких студија указују на постојање асоцијације између инциденце јављања различитих типова канцера и степена излагања Сунчевом зрачењу.

Додатно је уочено да је нижи ниво главне циркулишуће форме витамина Д у серуму повезан са повишеним ризиком за настанак канцера, а посебно колоректалног карцинома, канцера дојке и простате. Уочено је да повећање концентрације калцидиола од 25 nmol/l смањује морбидитет за 17%, односно морталитет за 29% од малигнух тумора уопште. Ризик за развој колоректалног карцинома је био 50% нижи код особа чија је концентрација калцидиола била 82 nmol/l у поређењу са особама које су имале нижи ниво калцидиола. Генерално, низак ниво серумског калцидиола се наводи као фактор ризика за развој колоректалног карцинома и карцинома простате. Повишени ризик за развој карцинома дојке код жена је повезан са ниским нивом циркулишуће форме витамина Д. Код жена у постменопаузи, додатно смањење концентрације калцидиола је у корелацији са прогресијом болести и појавом метастаза (Zeljic K et al., 2013).

1.7.7.7. Деловање на мозак

Витамин Д је значајан у превенцији менталних обољења. Недвосмислено је показано да при његовом дефициту настају когнитивни поремећаји и депресивна расположења. У неуронима и глија ћелијама налази се VDR, чија активација утиче на гене који контролишу биосинтезу синтетазе азот-моноксида, ензима укључених у стварање глутатиона (детоксикујуће и неуропројективно деловање), тирозин-хидроксилазе, ензима који регулише биосинтезу можданих моноамина; стварање неуротрансмитера серотонина; синтезу фактора раста нерава (делује на развој мозга, смањује митозу ћелија и повећава њихову диференцијацију) (Naumović N., 2010).

Утицај витамина Д на депресију и анксиозност је испитиван у различитим популацијама. Антидепресивни ефекат витамина Д посредством VDR-а остварује се услед утицаја на

хипоталамусно-хипофизну-адреналну спрегу што последично регулише продукцију адреналина, норадреналина и допамина (Spedding S., 2014). Пораст серумске концентрације 25(OH)D за 10 nmol/l код младих одраслих мушкараца доводи до смањења скорa депресивности за 9%, али да не постоји корелација са анксиозношћу и нивом стреса (Black LJ et al., 2014). Код пацијената са депресијом препоручени терапијски опсег 25(OH)D је од 50 до 85 nmol/l (Maddock J et al., 2013).

1.8. Фактори који утичу на ниво витамина Д

Два основна фактора одговорна за настанак дефицијенције витамина Д су недовољна изложеност сунчевим зрацима и/или неадекватан нутритивни унос витамина Д. Осим наведених доказано је и да постоји велики број фактора који доприносе овој појави: старост, тип коже, индекс телесне масе (БМИ), географско подручје становања, пол, као и употреба крема са заштитним фактором (Engelsen O et al., 2005; Engelsen O., 2010; Tsiaras WG, Weinstock MA., 2011).

Уношење витамина Д исхраном од великог је значаја. Последњих година препоруке за унос витамина Д знатно су повећане па их је тешко надокнадити само исхраном (Schmid A, Walther B., 2013). Имајући у виду бројне доказе да је излагање сунцу велики ризик за појаву малигнитета коже (превасходно меланома) и потребу за коришћење крема за заштиту од Сунца, које у високој мери могу инхибирати процес синтезе витамина Д, човек је остао без свог природног и основног извора витамина Д. У складу с тим уследиле су препоруке да се он, без обзира на животну доб, мора уносити (Dusso A et al., 2005; Radlovic N et al., 2012).

Одређене старосне структуре као што су адолесценти, хронични болесници, труднице и старија популација могу имати значајне последице услед многобројних физиолошких ефеката витамина Д. Старије особе су често витамин Д дефицијентне (Verhoeven V et al., 2012; Chan R, Woo J., 2011). Један од разлога за витамин Д дефицијенцију и инсуфицијенцију код старијих може бити смањење продукције витамина Д (MacLaughlin J, Holick MF., 1985), што није случај са млађим особама, код којих се у кожи формира двоструко већа количина Д витамина. Ова разлика се не може објаснити смањењем дебљине дермиса нити смањем броја капиларних крвних судова у површном слоју дермиса

у групи старијих испитаника. Утврђено је да се код старије популације у кожи налази $\approx 25\%$ мање 7-дехидрохолестерола, што смањује способност за синтезу витамина Д за $\approx 75\%$ (Holick MF et al., 1989). Такође старије особе се мање излажу УВ зрачењу и уносе мању количину витамина Д храном. Данас се смањена синтеза витамина Д у кожи сматра физиолошким делом процеса старења.

Количина витамина Д који се створи у кожи зависи и од нивоа меланина који је изузетан апсорбер УВБ зрачења (Clemens TL et al., 1982). Истраживања која су поредила стварање витамина Д у кожи белаца и припадника црне расе установила су да је након експозиције коже белаца стварање витамина Д 5-10 пута веће (Chen TC et al., 2007). Негроидна раса, због више меланина у кожи, не апсорбује довољну количину УВ зрака те се чешће развија дефицит и инсуфицијенција витамина Д (Bell NH et al., 1985; Feedman BI, Register TC., 2012).

Сматра се да гојазне особе имају нормалан метаболизам 7-дехидрохолестерола у кожи и нормалну апсорпцију витамина Д у танком цреву, али да се инсуфицијенција јавља због појачане депозиције у масно ткиво и смањене биорасположивости (Wortsman J et al., 2000). Са повећањем географске ширине смањује се количина УВБ зрачења и појављују се сезонске варијације у УВБ зрачењу (Holick MF., 2007; Webb AR et al., 1988). У резултатима истраживања објављеног 2009. године од стране Hagenau и сарадника утврђено је да географска ширина корелира са нивоом витамина Д у белој популацији (-0.69 ± 0.30 nmol/l по степену географске ширине, $p=0.02$) док код припадника негроидне расе оваква корелација није запажена (Hagenau T et al., 2009).

Иако је пол често несигнификантна варијабла за настанак дефицијенције/инсуфицијенције витамина Д, ниске концентрације витамина Д код жена објашњавају се већим садржајем масти код жена што утиче на стварање депоа витамина Д у организму (Novsepijan S et al., 2011).

1.9. Ментални поремећаји и витамин Д

Недвосмислено је показано да постоји повезаност витамина Д и нервног система и, последично, менталних функција. Витамин Д рецептори VDR који се налазе у неуронима и глија ћелијама мапирани су у областима мозга које су одговорне за развој депресије што

указује на улогу витамина Д у психосоматским поремећајима (Naumović N., 2010; Kjørgaard M et al., 2012; Ganji V et al., 2010). Надаље, сазнања о важности витамина Д за функционисање људског мозга се гомилају. Префронтални и цингуларни кортекс, хипокампус и хипоталамус су посебно богати VDR и ензимом 1α -хидроксилазом (Eyles DW et al., 2005). Неуростероидни ефекти витамина Д вероватно доприносе и развоју мозга (Kesby JP et al., 2011). Због тога се односи између недостатка витамина Д и менталних поремећаја, нарочито оних које се односе на мишљење и меморију, чине биолошки оправдани. Спроведене су студије које утврђују однос између менталних поремећаја и витамина Д. У овим студијама добијени су различити резултати који истичу потребу даљих истраживања (Kjørgaard M et al., 2012).

Истраживања сугеришу да недостатак витамина Д корелира са депресијом и неким другим менталним обољењима. Систематски преглед резултата 14 епидемиолошких студија је изнео резултате да је преваленца ниских вредност витамина Д за око 30% виша код особа са депресијом, који током трајања болести имају више од два пута већи ризик да развију хиповитаминозу Д од особа у општој популацији (Anglin RES et al., 2013). Резултати најновије мета-анализе указују да две трећине болесника са схизофренијом има вредности витамина Д у серуму који представљају стање клинички значајног дефицита и да, уопште узев, код таквих особа постоји око два пута већа шанса да буде присутна и схизофренија (Valipour G et al., 2014).

Недостатак витамина Д повезан је и са депресивним симптомима код старих у Енглеској (25(OH)D у крви <10 ng/ml, присутан је у 9,8%) без обзира на сезону. Подаци су анализирани за 2070 учесника узраста ≥ 65 година, који су учествовали у Health Survey for England 2005 (Stewart R, Hirani V., 2010). Публиковани резултати још две студије, од којих је једна рађена на популацији старих са 1282 учесника старости од 65 до 95 година, показују да су депресивни симптоми значајно повезани са смањењем 25(OH)D у крви ($p=0.03$) (Hoogendijk WJ et al., 2008) као и да су поремећаји расположења повезани са смањењем 25(OH)D у крви (OR: 11.69, 95% CI: 2.04-66.86; Wald $\chi^2(2)=7.66$, $df=2$, $p=0.022$) (Wilkins CN et al., 2006) у популацији старих. Недостатак витамина Д у вези је и са појавом депресије код одраслог становништва у општој популацији Норвешке ($N=10.086$). Низак ниво 25(OH)D у крви значајан је предиктор депресивних симптома, посебно код жена (Kjørgaard M et al., 2011). Недостатак витамина Д и депресија код одраслих предмет су и

мета-анализе чији резултати указују на повезаност концентрације витамина Д и депресије код одраслих и наглашавају потребу за будућим рандомизованм клиничким студијама о узроцима, недостачу и улози витамина Д у превенцији и лечењу менталних поремећаја (Anglin RES et al., 2013).

Више студија побија повезаност дефицита витамина Д и менталних поремећаја попут истраживања код велике групе одраслог становништва старијег од 20 година и жена од 18 до 24 године и депресије (Zhao G et al., 2010; Kwasky AN, Groh CJ., 2012) и старих и средовечних особа у доби од 50 до 70 година и симптома шизофреније и депресије (Pan A et al., 2009) и, најзад, и један систематски преглед шест студија са укупно 1203 укључених болесника (Li G et al., 2014).

1.9.1. *Непознанице у односу витамин Д и ментални поремећаји*

У целини узев, питање праве природе везе витамина Д и менталних болести још увек је недовољно разјашњено. Није јасно да ли постојање менталне болести примарно опредељује дефицит витамина Д (нпр. поремећаји нутриције, физичке активности, боравка на отвореном простору и друго) или, супротно, ниске концентрације овог витамина покрећу или доприносе патофизиолошким механизмима развоја психијатријске болести и, ако је одговор потврдан, у којој мери. Није, такође, довољно познато који су чиниоци код особе са менталним обољењима независно удружени са дефицитом витамина Д и какав је њихов међусобни однос (интеракција). Такође, остаје недовољно познато да ли и у којој мери терапијске интервенције у психијатрији, нарочито примена одговарајуће психотропне медикације, утичу на поремећаје хомеостазе витамина Д (Milovanovic DR et al., 2010). Наведене чињенице указују на врло актуелну потребу даљих истраживања у овој области која треба усмерити на утврђивање узрока недостача витамина Д и његову улогу у унапређењу целокупног здравља код особа са менталним поремећајима (Anglin RES et al., 2013).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Циљеви истраживања

Примарни

1. Утврђивање концентрације витамина Д код испитаника са различитим врстама менталних поремећаја;
2. Утврђивање степена повезаности дефицита витамина Д и различитих врста менталних поремећаја;
3. Испитивање концентрације витамина Д у групи испитаника оболелих од депресије у односу на болеснике са другим врстама менталних поремећаја.

Секундарни

1. Испитивање утицаја демографских параметара, дијететских и хабитуалних фактора, мускуло-скелетног статуса, лекова и придружених соматских обољења на концентрацију витамина Д;
2. Испитивање концентрације других електролита који су директно и индиректно повезани са хомеостазом витамина Д у крви испитаника са различитим врстама менталних поремећаја;
3. Испитивање повезаности концентрације витамина Д са концентрацијама других електролита, директно и индиректно повезаних са његовом хомеостазом, у крви испитаника са различитим врстама менталних поремећаја.

2.2. Хипотезе истраживања

1. Постоји веза између концентрације витамина Д и различитих врста менталних поремећаја;
2. Ниво витамина Д нижи је код испитаника са дијагностикованим различитим врстама менталних поремећаја;

3. Ниво витамина Д нижи је код испитаника оболелих од депресије у односу на болеснике са осталим различитим врстама менталних поремећаја;
4. Значајан је утицај демографских параметара, дијететских и хабитуалних фактора, мускуло-скелетног статуса, лекова и придружених соматских обољења на концентрацију витамина Д;
5. Постоји веза између концентрације електролита који су директно и индиректно повезани са хомеостазом витамина Д и различитих врста менталних поремећаја;
6. Постоји веза између концентрације витамина Д са концентрацијама других електролита, директно и индиректно повезаних са његовом хомеостазом, у крви испитаника са различитим врстама менталних поремећаја.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као студија пресека. За истраживање су коришћени узорци крви амбулантних и стационарних испитаника који су се лечили у Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац и у Специјалистичко-консултативној служби Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац у периоду мај-јун 2014. године. Дизајн студије није предвиђао процену менталног статуса (дијагностичко-терапијски поступак металне болести), већ се он утврђивао на основу медицинске (психијатријске) документације која је од раније сачињена од стране надлежног психијатра. Примарни циљ студије су били соматски поремећаји придружени постојећем менталном обољењу, а карактер дизајна и прикупљање података следили су примарно опсервациони приступ јер се једина интервентна процедура односила на узорковање крви.

3.2. Студијска популација

У студију су били укључени испитаници следећих особина: одрасле особе, узраста од 19-те до 81 године, оба пола, оболели од следећих менталних поремећаја: органски и симптоматски душевни поремећаји, душевни поремећаји и поремећаји понашања узроковани употребом ПАС, схизофренија, схизотипски поремећаји и суманути поремећаји, поремећаји расположења, неуротски стресогени и телесно манифестни поремећаји, синдроми поремећеног понашања удружени са физиолошким сметњама и телесним факторима, поремећаји личности и поремећаји понашања одраслих, душевна заосталост, поремећаји развоја психе (Ф00-Ф89) и тровања антиепилептицима, седативно-хипнотичким и антипаркинсонским лековима-покушај самоубиства (Т42), (Г80) епилепсија који су у периоду мај-јун 2014. године лечени у Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац и у Специјалистичко-консултативној служби Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац од новонастале болести или у фази егзацербације (релапса) хроничног обољења и који су дали пристанак за добровољно учешће у студији.

Из студије су били искључени следећи испитаници: особе млађе од 18 година, особе са обољењима јетре и бубрега, са тумор индукованом остеомалацијом, хипертиреозом, хиперпаратиреоидизмом, грануломатозним поремећајима, саркоидозом и туберкулозом, оне који су одбиле да учествују у студији и оне код којих су постојале било које друге околности које су у значајној мери онемогућавале учешће у студији.

3.2.1. Узорковање студијске популације

Испитаници који су учествовали у студији били су регрутовани из укупне популације болесника са менталним поремећајима непосредно након прегледа психијатра. Укључивање је било спровођено сукцесивно, према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана истраживања па надаље, до дана када је постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка. За сваког испитаника попуњен је упитник. На основу претходних студија из ове области (из истог географског подручја) дизајниран је полуструктурирани упитник за процену статуса витамина Д (Stanojević Pirković M., 2012, Milovanovic O., 2014). Оригинални упитници су измењени и допуњени варијаблама од интереса, узимајући у обзир следеће: а) упитник за процену демографских, социо-економских карактеристика, навика у исхрани и животним навикама становништва у земљи, које се користе на националном нивоу (Boricic K et al., 2014); б) фактори ризика значајни за метаболизам витамина Д (Francis R et al., 2013, Holick MF et al., 2011); ц) општи методолошки принципи (Streiner DL, Norman GR., 2008). Завршна верзија студијског упитника састоји се од варијабли сврстаних у неколико категорија које се односе на: демографске карактеристике испитаника, анамнезу садашње болести, личну анамнезу, податке који се односе на психијатријски статус, соматске болести, као и дијететске и животне навике које представљају познате факторе ризика за недостатак витамина Д (недовољно излагање сунцу, физичка неактивност, пушење, алкохол, остепороза) информације о болестима зависности и породичну анамнезу менталне болести.

У циљу елиминације географских и сезонских разлика тј. различитог степена инсолације, сви испитаници су потицали из једног, уског географског подручја (територија града Крагујевца и околине - северна географска ширина града Крагујевца је 44° 22'), а крв свих

испитаника укључених у студију је узоркована унутар истог годишњег доба. У испитиваној групи није било испитаника који су у предходних шест месеци мењали латитуду и надморску висину и тиме утицали на степен инсолације. Сви испитаници су исте етничке припадности (Српска).

3.3. План студије

По обезбеђеном пристанку, прикупљени су анамнестички подаци (анамнеза садашње болести, лична анамнеза, породична и социоепидемиолошка анамнеза), подаци који се односе на психијатријски статус и идентификовани су одговарајући фактори ризика за дефицит витамина Д. Након прикупљања података, испитанику је узет узорак крви за одговарајуће биохемијске анализе, чиме је испитаник завршио учешће у студији.

3.4. Студијске процедуре

Студијске процедуре су укључивале узимање узорака крви према важећим стандардима за биохемијске анализе, и одређивање серумске концентрације витамина Д у облику 25(ОН)D, калцијума, фосфора, магнезијума, натријума и калијума и прикупљање података о релевантним факторима ризика за дефицит витамина Д с једне стране и различитих врста менталних поремећаја са друге стране.

3.4.1. Поступак прикупљања узорака крви

Током студијских визита, од испитаника су узимани узорци крви из периферне вене. Узорци су за хоспитализоване и амбулантне испитанике Клинике за психијатрију Клиничког центра Крагујевац узимани на болничком одељењу, а за испитанике Специјалистичко-консултативне службе Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац у лабораторији Дома здравља Крагујевац. Након узорковања и обележавања узорака, узорци крви су били центрифугирани а одвојени серум се користио за непосредно одређивање биохемијских параметара.

3.4.2. Прикупљање других релевантних података

Током фазе прикупљања узорака крви односно серума а нарочито по завршетку формирања студијског узорка извршен је увид у медицинску документацију. Установљен је тип менталног поремећаја и његове ближе карактеристике као што су дужина трајања, присуство соматских коморбидитета и информације о психотропној медикацији и супстанцама (употреба антипсихотика, антидепресива, стабилизатора афекта, анксиолитика и хипнотика, злоупотреба психоактивних супстанци) и прикупљени су релевантни подаци за даљу анализу.

3.5. Варијабле истраживања

Варијабле у студији су категорисане на зависне, независне и збуњујуће, а унутар прве групе на примарну и секундарне. Примарна зависна варијабла је концентрација витамина Д у облику 25(OH)D у серуму, исказана у ng/ml. Дефинисан cut-off за дефицит витамина Д је <12 ng/ml, за неадекватност је вредност од 12-20 ng/ml, а за нормалне вредности ниво >20 ng/ml (Institute of Medicine, 2010). Студијска популација је приликом тестирања, а према примарној варијабли (концентрација витамина Д у облику 25(OH)D) подељена на две категорије: на прву у којој су серумске вредности 25(OH)D < 12 ng/ml и другу са вредностима 25(OH)D > 12 ng/ml.

У серуму су одређивани и други јони, чија је хомеостаза директно повезана са витамином Д и то калцијум (укупни), фосфор и магнезијум као и они са индиректном повезаношћу (натријум и калијум). Ови параметри представљају секундарне зависне (исходишне) варијабле.

Одређивање поменутих електролита у серуму засновано је на добро познатим чињеницима о директним и индиректним везама њиховог метаболизма, како међусобно тако и са хомеостазом витамина Д (Friedman PA., 2006; Wu J, Carter A., 2007). Додатно, одређивање ових параметара омогућује увид у повезаности исходишних и независних варијабли као што су психотропни лекови (Madhusoodanan S et al., 2002; Mannesse SK et al., 2010), соматски коморбидитети од интереса нпр. остеопороза чији је препознати фактор ризика ексцесиван унос натријума због интерференције са реналном екскрецијом калцијума

(Teucher B et al., 2008) или утицај на фундаменталне механизме (нпр. мембрански транспорт) (Nikolić R, Đorđević M., 2009).

Присуство или одсуство варијабли које потенцијално утичу на концентрације витамина Д у серуму (независне варијабле) или модификују ефекте других, независних фактора ризика (збуњујуће варијабле), утврђене су помоћу увида у медицинску документацију и детаљног упитника за процену статуса витамина Д. Увидом у медицинску документацију установљен је тип менталног поремећаја и његове ближе карактеристике (нпр. дужина трајања), присуство соматских коморбидитета и, посебно детаљно, информације о психотропној медикацији и супстанцама (употреба антипсихотика, антидепресива, стабилизатора афекта, анксиолитика и хипнотика, злоупотреба психоактивних супстанци).

Студијским упитником је прикупљен велики број информација које посредно или непосредно утичу на нутритивни и статус хомеостазе витамина Д и то: демографски параметри (пол, старост, социо-економски статус), ухрањеност (витки, аноректични, малапсорпција), навике пацијената у исхрани, излагању сунцу, физичким активностима, лоше навике (пушење, алкохолизам, психоактивне супстанце), мускуло-скелетни статус (продужено лежање, породична историја остеопорозе, анамнеза малих траума и фрактура), употреба лекова (лекови које болесник користи због менталног обољења као и други лекови које редовно узима), друге болести (хронична бубрежна инсуфицијенција, артеријска хипертензија, шећерна болест, обољење надбубрега, малигне болести дојке, дебелог црева, простате, малигног меланома, обољење јетре, реуматоидни артритис, мултипла склероза, миопатије, болести органа за варење, остеомалација) и породична анамнеза у вези са менталним болестима (сродник, врста обољења).

3.5.1. Биохемијске анализе

У свим узорцима који су укључени у студију одређиване су серумске концентрације калијума, натријума, калцијума, фосфора, магнезијума и 25(OH)D. Узимани су узорци крви из периферне вене у запремини од 20 ml, према важећим стандардима за биохемијске анализе.

Вредности 25(OH)D се сматра примарним исходом, а вредности осталих параметара као

секундарни исход или фактори од интереса за утицај на примарне и секундарне исходе студије. Испитивања су вршена у Служби за лабораторијску дијагностику Клиничког центра Крагујевац.

Квантитативно испитивање калцијума, магнезијума, фосфора, натријума и калијума вршено је на биохемијском анализатору „Beckman Coulter AU 680“ стандардним биохемијским методама.

Витамин Д одређиван је HPLC методом (high performance/pressure liquid chromatography) тј. течном хроматографијом под високим притиском на Cobas e601 анализатору (Roche Diagnostics, Манхајм, Немачка).

Витамин Д и метаболити су се пре одређивања применом растварача екстраховали из плазме. Сва једињења витамина Д имају цис-триенску везу која даје необичајени интензитет УВ-апсорпције са λ_{max} на 265 nm и λ_{min} на 228 nm и моларном апсорбанцом од 18300. Ове карактеристике су се користиле при увођењу метода за раздвајање и квантитативно одређивање (Мајкић-Синг N., 2006). Биохемијске анализе су спровођене од стране специјалисте медицинске биохемије.

3.5.2. Други фактори ризика

Вредности социо-демографских и клиничких параметара сматрани су факторима ризика или факторима од интереса за утицај на примарне и секундарне исходе студије. Ови параметри су били секундарне варијабле.

Основне групе секундарних варијабли биле су:

- демографски параметри: пол, старост, социо-економски статус;
- ухрањеност: витки, аноректични, малапсорпција;
- навике испитаника у исхрани, излагању сунцу, физичким активностима;
- лоше навике: пушење, алкохолизам, кафа;
- мускуло-скелетни статус: продужено лежање, болести мишића, породична историја остеопорозе, анамнеза малих траума и фрактура;
- употреба лекова: лекови које је болесник користио због менталног обољења као и други лекови које редовно узима;
- болести од значаја за дефицит витамина Д: хронична бубрежна

инсуфицијенција, артеријска хипертензија, шећерна болест, обољење надбубрега, обољење косне сржи, малигне болести дојке, дебелог црева, простате, малигног меланома, реуматоидни артритис, мултипла склероза, миопатије, болести органа за варење и остеопороза;

- друге болести;
- породична анамнеза у вези са менталним болестима: сродник, врста обољења.

3.6. Етички аспекти студије

Студија је спроведена као академско и непрофитно истраживање, према принципима Добре клиничке праксе, Добре лабораторијске праксе и Хелсиншке декларације. У студији су примењиване дијагностичке и терапијске методе које се користе у рутинској психијатријској пракси. За учешће у студији од испитаника је био затражен писани, добровољни пристанак уз пуну обавештености. Пре спровођења студије протокол истраживања и друга потребна документа била су достављена ради мишљења и одобрења надлежном етичком одбору - Етичком одбору Клиничког центра Крагујевац и Етичком одбору Дома здравља Крагујевац.

3.7. Статистичка анализа

3.7.1. Прорачун величине студијског узорка

Величина узорка је израчуната на основу података о концентрацији витамина Д у облику 25(OH)D, код хетерогене групе испитаника са психотичним поремећајима лечених антипсихотицима (Stanojević Pirković M., 2012). У овом истраживању почетне вредности овог витамина су биле 22.26 ± 8.97 ng/ml (средња вредност и стандардна девијација), што одговара дизајну студије пресека који је коришћен у овој студији.

Претпостављено је да ће у групи са одређеним фактором ризика, једним или више, концентрација овог витамина бити бар 20% нижа у односу на остале болеснике, са сличним односом средње вредности и стандардне девијације (40%). Коришћењем ових података, за т-тест два независна узорка, са снагом студије 0.8 и алфа грешком од 5%, у

одговарајућем рачунарском програму, са односом испитаника 1:3, израчунат је број од 220 испитаника (Faul F et al., 2007).

3.7.2. Статистичка обрада података

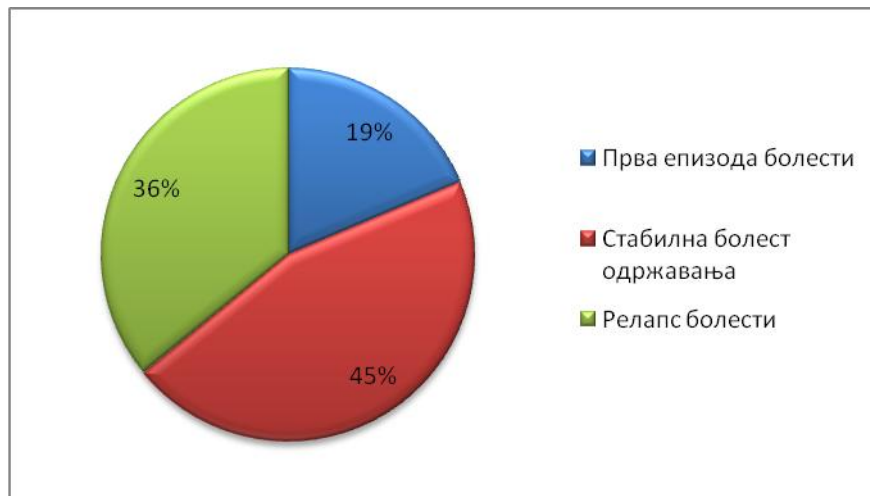
За испитивање сагласности узорачких расподела са нормалном расподелом, коришћени су графици: Normal Q-Q Plot и Histogram, као и тестови: Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk. За опис параметара од значаја, а у зависности од њихове природе, коришћене су мере дескриптивне статистике: фреквенције, проценти, средња вредност (просек), медијана, стандардна девијација (SD) и опсег (распон). За ниво статистичке значајности усвојена је вредност $\alpha=0.05$. За тестирање разлика између независних група, а у зависности од природе испитиваних параметара, коришћени су: Pearson χ^2 test, Fisher exact test и Wilcoxon rank sum test. За тестирање сагласности резултата овог истраживања са референтним резултатима, коришћен је χ^2 тест слагања. За идентификацију фактора од значаја за дефицит витамина Д, коришћена је логистичка регресиона анализа. За утврђивање статистичке значајности појединих фактора у моделу коришћен је Likelihood Ratio test и Wald-ov test. За испитивање линеарне повезаности параметара од значаја коришћен је Spearman's rank correlation коефицијент а за модел њихове везе коришћена је линеарна регресија. Анализа података је рађена у статистичком програму R version 3.1.1 (2014-07-10) - "Sock it to Me" Copyright (C) 2014 The R Foundation for Statistical Computing Platform: i386-w64-mingw32/i386 (32-bit); (dostupno na: www.r-project.org; преузето:22.10.2014.). За графички приказ података коришћен је Microsoft Office Excel.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Опис узорка

Студијом је обухваћено $N=220$ испитаника са различитим врстама менталних поремећаја са стопом учешћа изнад 90%. Сто тридесет пет (61%) испитаника је из Клинике за психијатрију Клиничког центра Крагујевац, а осамдесет пет (39%) испитаника из Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац. На болничком лечењу било је 88 (40%) испитаника, док је амбулантно лечено 132 (60%) испитаника. Прву епизоду болести имао је 41 испитаник, код 100 испитаника радило се о стабилној болести одржавања, а код 79 у питању је био релапс болести, приказано у (Графикону 1).

Графикон 1. Карактеристике испитаника



4.2. Ниво витамина Д у студијској популацији

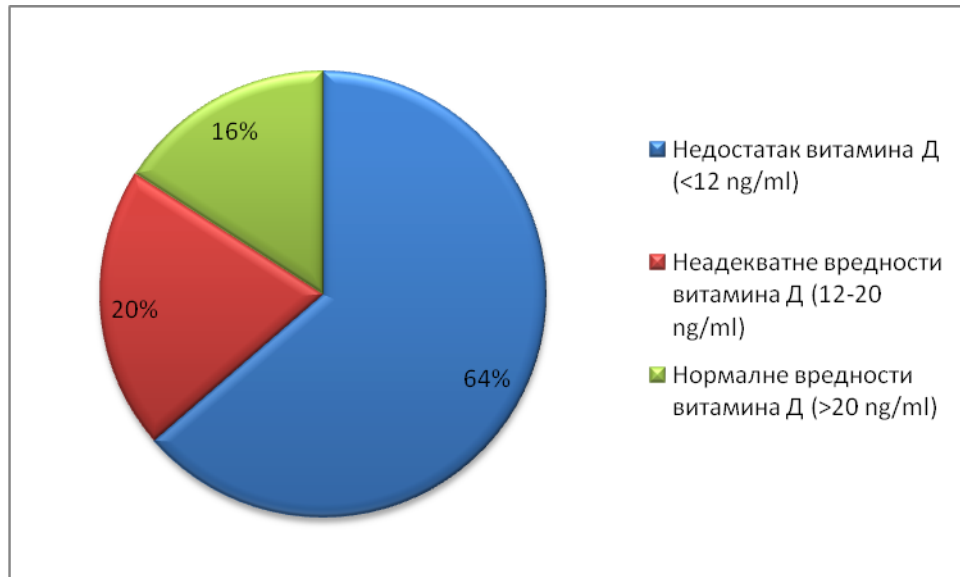
Дескриптивне вредности витамина Д у испитиваној популацији приказане су у (Табели 4).

Табела 4. Дескриптивне вредности витамина Д

Карактеристике	Категорије витамина Д			Категорије витамина Д		Укупно
	<12 ng/ml	12-20 ng/ml	>20 ng/ml	<12 ng/ml	>12 ng/ml	
<i>Витамин Д</i>						
N (%)	140 (64%)	45 (20%)	35 (16%)	140 (64%)	80 (36%)	220 (100%)
Просек (SD)	7.09 (2.91)	15.16 (2.44)	27.21 (7.85)	7.09 (2.91)	20.43 (8.12)	11.94 (8.4)
Медијана (Опсег)	7.19 (2.9 -11.88)	14.66 (12.05-19.76)	25 (20.02-59.48)	7.19 (2.9 -11.88)	19.06 (12.05-59.48)	10.02 (2.9 -59.48)

Од интереса за истраживање и прављења бољих услова за статистичку анализу (већа моћ тестова) било је испитивање разлика по факторима од значаја између следеће две категорије испитаника.

Прва категорија: испитаници са **недостатаком** (дефицијенцијом) витамина Д 25(ОН)D<12 ng/ml. **Друга категорија:** испитаници **без недостатка** (дефицијенције) витамина Д 25(ОН)D>12 ng/ml. У овој категорији су испитаници са неадекватним (25(ОН)D12-20 ng/ml) и нормалним (25(ОН)D>20 ng/ml) вредностима витамина Д (Графикон 2).

Графикон 2. Категорије витамина Д

РЕЗУЛТАТИ У НАРЕДНИМ ПОГЛАВЉИМА БИЋЕ ПРИКАЗАНИ ПРЕМА ИЗАБРАНИМ КАТЕГОРИЈАМА.

4.3. Дефицит витамина Д и демографске карактеристике испитаника

Табела 5. Дефицит витамина Д и демографске карактеристике испитаника

Демографске карактеристике	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Пол				
Мушки	72 (32.7%)	36 (25.71%)	36 (60.0%)	<i>Pearson χ^2 test</i> $\chi^2_1=8.600$, p=0.003
Женски	148 (67.3%)	104 (74.29%)	44 (40.0%)	
Старост				
Просек (SD)	48.68 (13.3)	49.66(13.63)	46.98 (12.59)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=6007, p=0.370
Медијана (Опсег)	49 (19-81)	49 (21-81)	49 (19-71)	
Школска спрема				
Без школе	2 (0.91%)	2 (1.43%)	0 (0%)	<i>Fisher Exact Test</i> p=0.781
Непотп. основна	11 (5.00%)	6 (4.29%)	5(6.25%)	
Основна	45 (20.45%)	30 (21.43%)	15 (18.75%)	
Средња	140 (63.64%)	86 (61.43%)	54 (67.5%)	
Виша	9 (4.09%)	6 (4.29%)	3 (3.75%)	
Висока	13 (5.91%)	10 (7.14%)	3 (3.75%)	
Становање				
Град	175 (79.55%)	114 (81.43%)	61 (76.25%)	<i>Pearson χ^2 test</i> $\chi^2_1=1.050$, p=0.305
Село	44 (20.00%)	25 (17.86%)	19 (23.75%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Услови за живот				
Добри	61 (27.73%)	34(24.29%)	27 (33.75%)	<i>Pearson χ^2 test</i> $\chi^2_2=2.262$, p=0.322
Средњи	75 (34.09%)	50 (35.71%)	25 (31.25%)	
Лоши	81 (36.82%)	54 (38.57%)	27 (33.75%)	
Без података	3 (1.36%)	2 (1.43%)	1 (1.25%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Од укупног броја испитаника три четвртине су чиниле жене, тако да је дистрибуција пола значајно различита од очекиване ($\chi^2_1=8.60$, $p=0.003$). Просечна старост указује да је највећи број испитаника био при крају пете деценије живота. Најмлађи испитаник је био на почетку одраслог животног доба, док је најстарији припадао категорији веома старих особа. Особе са дефицитом витамина Д биле су у просеку око три године старије, али разлика у односу на остале испитанике није достигла статистичку значајност ($W=6007$, $p=0.370$). Више од половине испитаника има завршену средњу школу, четвртина је са завршеном основном и непотпуном основном школом, док је најмањи број са вишим и високим образовањем. Већина испитаника живи у градској средини, а највећи број, без обзира на место становања, живи у лошим условима живота. Број испитаника који живе у лошим условима живота већи је у категорији са дефицитом ($\chi^2_2=2.262$, $p=0.322$).

4.4. Дефицит витамина Д и ухрањеност испитаника

Табела 6. Дефицит витамина Д и ухрањеност испитаника

БМИ (индекс телесне масе)	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Вредности БМИ				
Просек (SD)	25.19 (4.5)	25.17 (4.63)	25.24 (4.31)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=5063, p=0.772
Медијана (Опсег)	24.8 (16.3-40.1)	24.8 (16.3-40.1)	24.8 (16.9-36.4)	
БМИ категорије				
Потхрањеност <18.5	10 (4.55%)	6 (4.29%)	4 (4.55%)	<i>Fisher Exact Test</i> p=0.720
Нормална тежина 18- < 25	102 (46.36%)	65 (46.43%)	37(46.25%)	
Повишена тежина 25.0- < 30	71 (32.27%)	42 (30%)	29 (36.25%)	
Гојазни >=30	28 (12.73%)	20 (14.29%)	8 (10%)	
Без података	9 (4.09%)	7 (5%)	2 (2.5%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Просечна вредност БМИ (индекс телесне масе) показује да је највећи број испитаника нешто изнад горње границе за нормалну телесну тежину. Највећи удео чине испитаници са нормалном телесном тежином, једна трећина испитаника је са повишеном телесном тежином, а гојазност је присутна код (13%) испитаника. Већи проценат гојазних је у категорији са дефицитом, што је и очекивано, али он није достигао статистичку значајност (p=0.720).

4.5. Дефицит витамина Д и лоше навике

Табела 7. Дефицит витамина Д и лоше навике (пушење, алкохол и кафа)

Лоше навике	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Пушење				
Да	122 (55.45%)	72 (51.43%)	50 (62.5%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_2=4.105$, p=0.128
Не	87 (39.55%)	62 (44.29%)	25 (31.25%)	
Раније	10 (4.55%)	5 (3.57%)	5 (6.25%)	
Без података	1 (0.71%)	0 (0%)	1 (0.45%)	
Број цигарета дневно				
Просек (SD)	21.49 (15.05)	22.08 (17.04)	20.75 (12.25)	Wilcoxon rank sum test W=1438.5, p=0.994
Медијана (Опсег)	20 (1-80)	20 (2-80)	20 (1-50)	
Алкохол				
Не	186 (84.55%)	122 (87.14%)	64 (80%)	Fisher Exact Test p=0.096
Да, не свакодневно	19 (8.64%)	8(5.71%)	11(13.75%)	
Да, до две чашице дневно	1 (0.45%)	0 (0%)	1 (1.25%)	
Да, више од две чашице дневно	13 (5.91%)	9 (6.43%)	4 (5%)	
Без података	1 (0.45%)	1(0.71%)	0 (0%)	
Кафа				
Интензивно	75 (34.09%)	43 (30.71%)	32 (40%)	Fisher Exact Test p=0.248
Умерено	126 (57.27%)	82 (58.57%)	44 (55%)	
Не	18 (8.18%)	14 (10%)	4 (5%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Пушачи чине (55%) од укупног броја испитаника. У току дана просечно попуше једно пакло цигарета. Већина не конзумира алкохол (85%) а само (8%) не пије кафу. Већи проценат испитаника који интензивно пију кафу (више од две шољице дневно) је у категорији без дефицита ($p=0.248$).

4.6. Дефицит витамина Д и карактеристике болести испитаника

Табела 8. Дефицит витамина Д и карактеристике болести испитаника

Карактеристике болести	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
<i>Дужина трајања болести</i>				
Просек (SD)	7.19 (7.93)	7.38 (8.11)	6.88 (7.67)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=5362, p=0.592
Медијана (Опсег)	4 (0.08-35)	5 (0.08-33)	3 (0.08-35)	
<i>Тип пацијента</i>				
Болнички	88 (40%)	61 (43.57%)	27 (33.75%)	<i>Pearson χ^2 test</i> $\chi^2_2=2.046$, p=0.152
Амбулантни	132 (60%)	79 (56.43%)	53 (66.25%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Дужина трајања болести испитаника има широк распон од прве епизоде болести и започињања лечења па све до 35 година. Просек дужине трајања болести је нешто више од седам година, незнатно је нижи у категорији без дефицијенције и није достигао статистичку значајност (W=5362, p=0.592). Већина испитаника била је на амбулантном лечењу (60%). Испитаници на амбулантном лечењу чине већину и по категоријама с тим да је у категорији са дефицитом приближно једнак проценат испитаника на амбулантном и болничком лечењу ($\chi^2_2=2.046$, p=0.152).

4.6.1 Дефицит витамина Д и дијагноза менталне болести испитаника

Табела 9. Дефицит витамина Д и дијагноза менталне болести испитаника

Дијагноза менталне болести (ICD-10)	Укупно	25 (ОН)D статус		Fisher Exact Test
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Ф00-Ф09	18 (8.18%)	15 (10.71%)	3 (3.75%)	p=0.070
Ф10-Ф19	20 (9.09%)	12 (8.57%)	8 (10%)	$\chi^2_1=0.125$, p [#] =0.722
Ф20-Ф29	81 (36.82%)	52 (37.14%)	29 (36.25%)	$\chi^2_1=0.017$, p [#] =0.894
Ф30-Ф39	116 (52.73%)	74 (52.86%)	42 (52.5%)	$\chi^2_1=0.002$, p [#] =0.959
Ф40-Ф48	27 (12.27%)	14 (10%)	13 (16.25%)	$\chi^2_1=1.847$, p [#] =0.174
Ф50-Ф59	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	p=1
Ф60-Ф69	8 (3.64%)	8 (5.71%)	0 (0%)	p=0.053
Ф70-Ф79	7 (3.18%)	7 (5%)	0 (0%)	p=0.050
Ф80-Ф89	2 (0.91%)	2 (1.43%)	0 (0%)	p=0.535
T42	2 (0.91%)	0 (0%)	2 (2.5%)	p=0.131
G40	7 (3.18%)	4 (2.86%)	3 (3.75%)	p=0.706
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

[#]Pearson χ^2 test

Највећи број испитаника у целој студијској популацији и у категоријама(50%) је из подгрупе са поремећајима расположења Ф30-Ф39 ($\chi^2_1=0.002$, p=0.959). На другом месту (36% у целој групи и у категоријама) су испитаници из подгрупе са шизофренијом и схизотопским поремећајима Ф20-Ф29 ($\chi^2_1=0.017$, p=0.894). На трећем месту (12%) су испитаници из подгрупе са неуротским и стресогеним поремећајима Ф40-Ф48. Њихов проценат је већи у категорији испитаника без дефицита, али није достигао статистичку значајност ($\chi^2_1=1.847$, p=0.174). У категорији без дефицита нема испитаника из подгрупе са поремећајима личности Ф60-Ф69 и душевне заосталости Ф70-Ф79 (граница статистичке значајности).

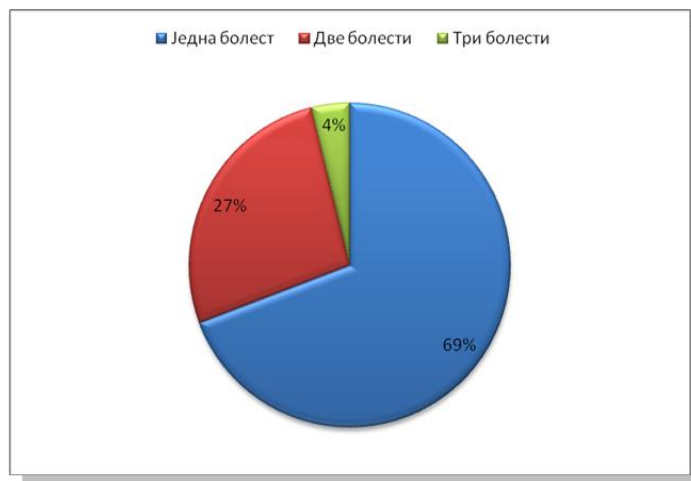
4.6.2. Дефицит витамина Д и болести од значаја за дефицит витамина Д

Табела 10. Дефицит витамина Д и болести од значаја за дефицит витамина Д

Болести од значаја	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
<i>Болест од значаја</i>				
Да	79 (35.91%)	49 (35%)	30 (37.5%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.111$, p=0.738
Не	140 (63.64%)	90 (64.29%)	50 (62.5%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
<i>Број болести по испитанику</i>				
Просек (SD)	1.31 (0.59)	1.34 (0.63)	1.27 (0.52)	Wilcoxon rank sum test W=694.5, p=0.505
Медијана (Опсег)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Болести од значаја за дефицит витамина Д има (36%) испитаника са већим процентом у категорији без дефицита ($\chi^2_1=0.111$, p=0.738). У просеку сваки испитаник има једну болест.

Графикон 3. Број болести од значаја испитанику



Табела 11. Дефицит витамина Д и болести од значаја за дефицит витамина Д

Болести од значаја	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Реуматоидни артритис				
Да	1 (0.45%)	0 (0%)	1 (1.25%)	Fisher Exact Test p=0.365
Не	218 (99.09%)	139 (99.29%)	79 (98.75%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Мултипла склероза				
Да	3 (1.36%)	1 (0.71%)	2 (2.5%)	Fisher Exact Test p=0.555
Не	216 (98.18%)	138 (98.57%)	78 (97.5%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Артеријска хипертензија				
Да	66 (30%)	45 (32.14%)	21 (26.25%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.904$, p=0.341
Не	153(69.55%)	94 (67.14%)	59 (73.75%)	
Без података	1 (0.45%)	1(0.71%)	0 (0%)	
Шећерна болест				
Да	16 (7.28%)	12 (8.75%)	4 (5%)	Fisher Exact Test p=0.305
Не	203 (92.27%)	127 (90.71%)	76 (95%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Малигне болести				
Да	3 (1.36%)	1 (0.71%)	2 (2.5%)	Fisher Exact Test p=0.301
Не	216 (98.18%)	138 (98.57%)	78 (97.5%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Обољење надбубрега				
Да	1 (0.45%)	0 (0%)	1 (1.25%)	Fisher Exact Test p=0.365
Не	218 (99.09%)	139 (99.29%)	79 (98.75%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Обољење косне сржи				
Да	3 (1.36%)	1 (0.71%)	2 (2.5%)	Fisher Exact Test p=0.555
Не	216 (98.18%)	138 (98.57%)	78 (97.5%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

По један испитаник из категорије без дефицита болује од реуматоидног артритиса и обољења надбубрега. Од мултипле склерозе, обољења косне сржи и малигних болести болује по три испитаника, од шећерне болести 16, а од артеријске хипертензије 66 испитаника. Тестирањем варијабли (болести од значаја) по категоријама није се дошло до статистичке значајности. У болести од значаја уврштене су још и остеопороза и болести мишића, чији резултати ће бити коментарисани у делу који се односи на дефицијенцију витамина Д и мускуло-скелетни статус.

4.6.3. Дефицит витамина Д и остале болести

Табела 12. Дефицит витамина Д и остале болести

Остале болести	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Болести тироидне жлезде				
Да	11 (5%)	9 (6.43%)	2 (2.5%)	Fisher Exact Test p=0.335
Не	209 (95%)	131 (93.57%)	78 (97.5%)	
Гастритис				
Да	14 (6.36%)	10 (7.14%)	4 (5%)	Fisher Exact Test p=0.774
Не	206 (93.64%)	130 (92.86%)	76 (95%)	
Хронична опструктивна болест плућа				
Да	10 (4.55%)	3 (2.14%)	7(8.75%)	Fisher Exact Test p=0.038
Не	210 (95.45%)	137 (97.86%)	73 (91.25%)	
Хистеректомија/Оваректомија				
Да	8 (3.64%)	5 (3.57%)	3 (3.75%)	Fisher Exact Test p=1
Не	212 (96.36%)	135 (96.43%)	77 (96.25%)	
Хистеректомија/Оваректомија године старости				
Просек (SD)	53.62 (7.05)	50.8 (6.61)	58.33 (5.77)	Wilcoxon rank sum test W=4, p=0.368
Медијана (Опсег)	55 (43-65)	50 (43-58)	55 (55-65)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

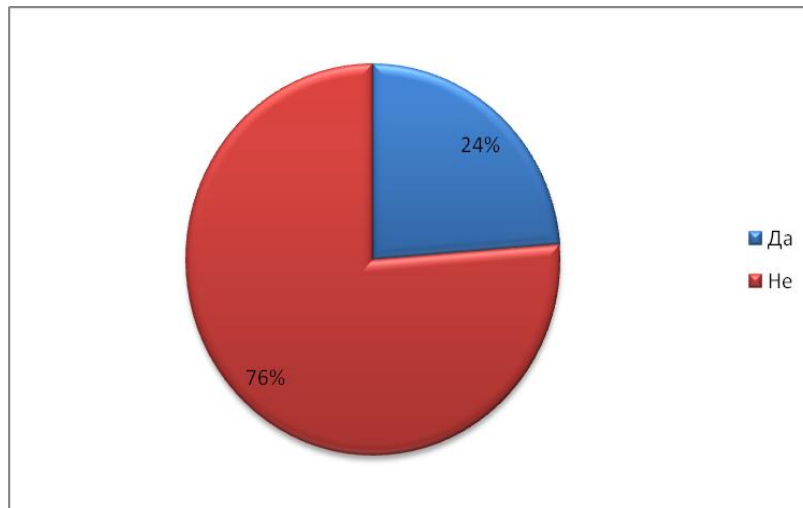
Од осталих болести најчешћи је гастритис и од њега болује 14 испитаника, већи број у категорији са дефицитом (p=0.774). Од болести тироидне жлезде болује 11 испитаника,

такође већи број у категорији са дефицитом ($p=0.335$). Од хроничне опструктивне болести плућа болује 10 испитаника, већи број из категорије без дефицита, са статистичком значаношћу ($p=0.038$). Хируршку интервенцију хистеректомија/оваректомија имало је 8 испитаница, просечне старости 54 године.

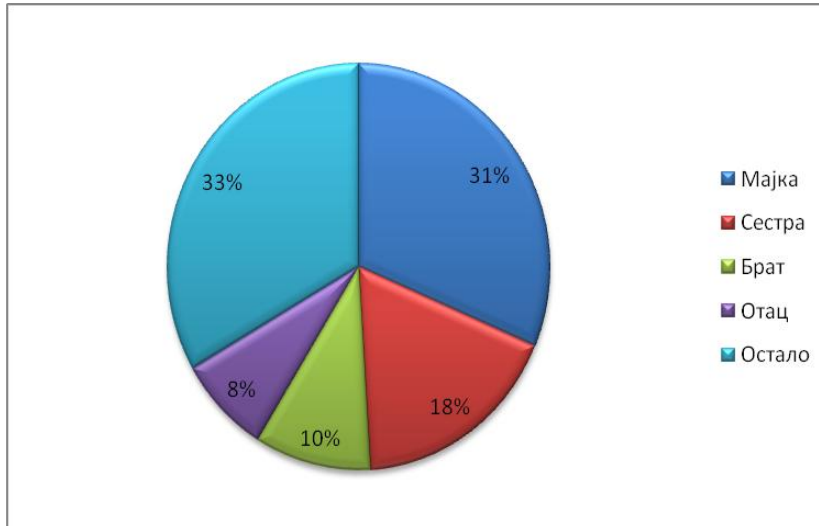
4.6.4. Дефицит витамина Д и породична анамнеза менталне болести

Од укупног броја испитаника, код (24%) се ради о позитивној породичној анамнези менталне болести, већи проценат њих из категорије без дефицита, али без статистичке значајности ($\chi^2_1=0.437$, $p=0.508$) (Графикон 4). Најчешћи сродник су мајка и сестра (Графикон 5).

Графикон 4. Породична анамнеза менталне болести



Графикон 5. Најчешћи сродник у породичној анамнези



4.7. Дефицит витамина Д и употреба психофармака

Табела 13. Дефицит витамина Д и употреба психофармака

Психофармаци	Укупно	25 (ОН)D статус		Pearson χ^2 test
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Ранија употреба				
Да	140 (63.64%)	89 (63.57%)	51 (63.75%)	$\chi^2_1=0.144, p=0.704$
Не	69 (31.36%)	42 (30%)	27 (33.75%)	
Без података	11 (5%)	9 (6.43%)	2 (2.5%)	
Антипсихотици				
Да	110 (50%)	71 (50.71%)	39 (48.75%)	$\chi^2_1=0.036, p=0.848$
Не	109 (49.55%)	69 (49.29%)	40 (50%)	
Без података	1 (0.45%)		1 (1.25%)	
Антидепресиви				
Да	129 (58.64%)	83 (59.29%)	46 (57.5%)	$\chi^2_1=0.023, p=0.878$
Не	90 (40.91%)	57 (40.71%)	33 (41.25%)	
Без података	1 (0.45%)	0 (0%)	1 (1.25%)	
Седативи и хипнотици				
Да	158 (71.82%)	99 (70.71%)	59 (73.75%)	$\chi^2_1=0.395, p=0.529$
Не	61 (27.73%)	41 (29.29%)	20 (25%)	
Без података	1 (0.45%)	0 (0%)	1 (1.25%)	
Антиепилептици				
Да	92 (41.82%)	63 (45%)	29 (36.25%)	$\chi^2_1=0.425, p=0.232$
Не	127 (57.73%)	77 (55%)	50 (62.5%)	
Без података	1 (0.45%)	0 (0%)	1 (1.25%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Више од половине испитаника од раније употребљава психофармаке ($\chi^2_1=0.144, p=0.704$).

Највећи број испитаника употребљава седативе и хипнотике. Половина употребљава

антипсихотике, нешто мањи проценат у категорији без дефицита, што није достигло статистичку значајност ($\chi^2_1=0.036$, $p=0.848$). Антидепресиве употребљава (59%) испитаника, нешто мањи проценат у категорији без дефицита, али без статистичке значајности. Антиепилептици су заступљени код (42%) испитаника у целој популацији, а са већим процентом испитаника у категорији са дефицитом ($\chi^2_1=0.425$, $p=0.232$).

4.7.1. Дефицит витамина Д и употреба антидепресива

Табела 14. Дефицит витамина Д и употреба антидепресива

Антидепресиви	Укупно	25 (ОН)D статус		Pearson χ^2 test
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
<i>Трициклични и сродни</i>				
Да	21 (9.55%)	15 (10.71%)	6 (7.5%)	$\chi^2_1=0.609, p=0.435$
Не	199 (90.45%)	125 (89.29%)	74 (92.5%)	
<i>ССРИ(селективни инхибитори преузимања серотонина)</i>				
Да	89 (40.45%)	56 (40%)	33 (41.25%)	$\chi^2_1=0.033, p=0.855$
Не	131 (59.55%)	84 (60%)	47 (58.75%)	
<i>Миртазапин</i>				
Да	22 (10%)	14 (10%)	8 (10%)	$\chi^2_1=0, p=1$
Не	198 (90%)	126 (90%)	72 (90%)	
<i>Тразодон</i>				
Да	21 (9.55%)	15 (10.71%)	6 (7.5%)	$\chi^2_1=0.609, p=0.435$
Не	199 (90.45%)	125 (89.29%)	74 (92.5%)	
<i>Венлафаксин</i>				
Да	18 (8.18%)	12 (8.57%)	6 (7.5%)	$\chi^2_1=0.077, p=0.780$
Не	202 (91.82%)	128 (91.43%)	74 (92.5%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Трицикличне и сродне антидепресиве употребљава око (10%) испитаника, аССРИ (селективне инхибиторе преузимања серотонина) око (40%) испитаника. Скоро једнак проценат испитаника, како у целој групи (20%) тако и по категоријама, употребљава ССРИ миртазапин, тразодон, венлафаксин. У категорији без дефицијенције нешто је мање оних

који употребљавају тразодон и венлафаксин, али није достигао статистичку значајност.

4.7.1.1. Дефицит витамина Д и број антидепресива

Табела 15. Дефицит витамина Д и број антидепресива

Антидепресиви	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Број антидепресива по пацијенту				
Просек (SD)	0.79 (0.77)	0.81 (0.79)	0.75 (0.75)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=5803, p=0.629
Медијана (Опсег)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	
Категорије антидепресива				
Ниједан	91 (41.36%)	57 (40.71%)	34 (42.5%)	Fisher Exact Test p=0.913
Један	88 (40%)	55 (39.29%)	33 (41.25%)	
Два	38 (17.27%)	26 (18.57%)	12 (15%)	
Три	3 (1.36%)	2 (1.43%)	1 (1.25%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Просечна употреба антидепресива у целој студијској популацији и по категоријама је мања од једног антидепресива по испитанику (W=5803, p=0.629). Од испитаника који употребљавају антидепресиве највише је оних испитаника који употребљавају само један антидепресив. У категорији са дефицијенцијом два су испитаника који употребљавају три антипсихотика, док је у категорији без дефицијенције један такав испитаник (p=0.913).

4.7.2. Дефицит витамина Д и употреба антипсихотика

Табела 16. Дефицит витамина Д и употреба антипсихотика

Антипсихотици	Укупно	25 (ОН)D статус		Pearson χ^2 test
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Типични антипсихотици				
Да	46 (20.91%)	30 (21.43%)	16 (20%)	$\chi^2_1=0.062, p=0.802$
Не	174 (79.09%)	110 (78.57%)	64 (80%)	
Халоперидол				
Да	41 (18.64%)	27 (19.29%)	14 (17.5%)	$\chi^2_1=0.107, p=0.743$
Не	179 (81.36%)	113 (80.71%)	66 (82.5%)	
Атипични антипсихотици				
Да	84 (38.18%)	55 (39.29%)	29 (36.25%)	$\chi^2_1=0.198, p=0.655$
Не	136 (61.82%)	85 (60.71%)	51 (63.75%)	
Клозапин				
Да	15 (6.82%)	14 (10%)	1 (1.25%)	$p^\# = 0.011$
Не	205 (93.18%)	126 (90%)	79 (98.75%)	
Оланзапин				
Да	44 (20%)	25 (17.86%)	19 (23.75%)	$\chi^2_1=0.104, p=0.293$
Не	176 (80%)	115 (82.14%)	61 (76.25%)	
Рисперидон				
Да	30 (13.64%)	21 (15%)	9 (11.25%)	$\chi^2_1=0.607, p=0.435$
Не	190 (86.36%)	119 (85%)	71 (88.75%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

[#] Fisher Exact Test

Најчешће примењиван типични антипсихотик је халоперидол. Њега је употребљавало (19%) испитаника, мањи проценат у категорији без дефицита, али без статистичке значајности. Од атипичних антипсихотика најчешће су примењивани клозапин, оланзапин и рисперидон. Статистичку значајност достигао је клозапин. Само један испитаник у категорији без дефицита употребљавао је овај антипсихотик ($p=0.011$).

4.7.2.1. Дефицит витамина Д и број антипсихотика

Табела 17. Дефицит витамина Д и број антипсихотика

Антипсихотици	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
<i>Број антипсихотика по пацијенту</i>				
Просек (SD)	0.65 (0.74)	0.69 (0.78)	0.59 (0.67)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=5317.5, p=0.494
Медијана (Опсег)	0.5 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-2)	
<i>Категорије антипсихотика</i>				
Ниједан	110 (50%)	69 (49.29%)	41 (51.25%)	<i>Fisher Exact Test</i> p=0.569
Један	79 (35.90%)	48 (34.29%)	31 (38.75%)	
Два	29 (13.18%)	21 (15%)	8 (10%)	
Три	2 (0.91%)	2 (1.43%)	0 (0%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Просечна употреба антипсихотика у целој студијској популацији и по категоријама је мања од једног антипсихотика по испитанику (W=5317.5, p=0.494). Од испитаника који употребљавају антипсихотике највише је оних испитаника који употребљавају само један антипсихотик. У категорији са дефицијенцијом два су испитаника који употребљавају три антипсихотика, док у категорији без дефицијенције нема таквих испитаника (p=0.569).

4.7.3. Дефицит витамина Д и употреба антиепилептика

Табела 18. Дефицит витамина Д и употреба антиепилептика–валпорат

Антиепилептици	Укупно	25 (ОН)D статус		Pearson χ^2 test
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
<i>Валпорат</i>				
Да	29 (13.18%)	22 (15.71%)	7 (8.75%)	$\chi^2_1=2.157, p=0.141$
Не	191 (86.82%)	118 (84.29%)	73 (91.25%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Тринаест посто испитаника у целој популацији употребљавало је валпорат. Мањи број у категорији без дефицита, који није достигао статистичку значајност ($\chi^2_1=2.157, p=0.141$).

4.7.4. Дефицит витамина Д и употреба осталих лекова

Табела 19. Дефицит витамина Д и употреба осталих лекова

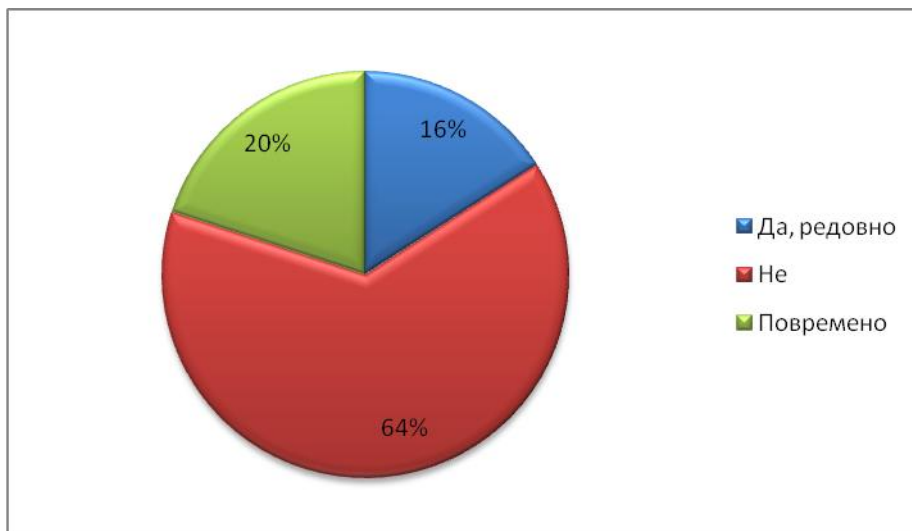
Остали лекови	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Антипаркинсоник				
Да	18 (8.18%)	11 (7.86%)	7 (8.75%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.054$, p=0.816
Не	202 (91.82%)	129 (92.14%)	73 (91.25%)	
Антиагрегациони				
Да	18 (8.18%)	14 (10%)	4 (5%)	Fisher Exact Test p=0.305
Не	202 (91.82%)	126 (90%)	76 (95%)	
Антидијабетик				
Да	11 (5%)	8 (5.71%)	3 (3.75%)	Fisher Exact Test p=0.749
Не	209 (95%)	132 (94.29%)	77 (96.25%)	
Антихипертензив аце инхибитор				
Да	41 (18.64%)	30 (21.43%)	11 (13.75%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=1.979$, p=0.159
Не	179 (81.36%)	110 (78.57%)	69 (86.25%)	
Антихипертензив бета блокер				
Да	44 (20%)	27 (19.29%)	17 (21.25%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.122$, p=0.726
Не	176 (80%)	113 (80.71%)	63 (78.75%)	
Антихипертензив калцијум блокер				
Да	13 (5.91%)	12 (8.57%)	1 (1.25%)	Fisher Exact Test p=0.034
Не	207 (94.09%)	128 (91.43%)	79 (98.75%)	
Бронходилататор				
Да	9 (4.09%)	3 (2.14%)	6 (7.5%)	Fisher Exact Test p=0.075
Не	211 (95.91%)	137 (97.86%)	74 (92.5%)	
НСАИЛ (нестероидни антиинфламаторни лекови)				
Да	9 (4.09%)	5 (3.57%)	4 (5%)	Fisher Exact Test p=0.726
Не	211 (94.09%)	135 (96.43%)	76 (95%)	
Тироидни хормон				
Да	10 (4.55%)	7 (5%)	3 (3.75%)	Fisher Exact Test p=0.750
Не	210 (95.45%)	133 (95%)	77 (96.25%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Од осталих лекова испитаници студијске популације најчешће су употребљавали антихипертензиве и то бета блокере. Из ове групе лекова антихипертензивни калцијум блокери достигли су статистичку значајност, само један испитаник из категорије без дефицијенције је употребљавао ове лекове ($p=0.034$). Испитаници су у једнакој мери (8%) употребљавали антипаркинсонике и антиагрегационе лекове. Процент испитаника који употребљавају антиагрегационе лекове у категорији без дефицита било упола мањи али није достигао статистичку значајност ($p=0.305$). Испитаници су једнакој мери (око 5%) употребљавали: антидијабетике, бронходилататоре, тироидни хормон и НСАИЛ (нестероидне антиинфламаторне лекове).

4.8. Дефицит витамина Д и исхрана

Испитаници студијске популације у највећем проценту, њих више од половине, не воде рачуна о правилној исхрани (Графикон 6). Одговори које су дали приближно су једнаки за целу групу и категорије са и без дефицијенције, па није постигнута статистичка значајност ($\chi^2=3.852$, $p=0.145$).

Графикон 6. Правилна исхрана



4.8.1. Дефицит витамина Д и навике у исхрани (млеко и млечни производи)

Табела 20. Дефицит витамина Д и навике у исхрани испитаника (млеко и млечни производи)

Навике у исхрани	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Недељно шоља млека				
Просек (SD)	4.27 (2.23)	4.14 (2.23)	4.46 (2.24)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=1788, p=0.418
Медијана (Опсег)	4 (1-7)	4 (1-7)	4.5 (1-7)	
Недељно шоља јогурта				
Просек (SD)	4.47 (2.1)	4.37(2.13)	4.64 (2.07)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=3322.5, p=0.384
Медијана (Опсег)	4 (1-7)	4 (1-7)	5 (1-7)	
Недељно количина сира(гр.)				
Просек (SD)	355.8 (215.13)	324.4 (206.34)	380.8 (230.34)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=3040, p=0.294
Медијана (Опсег)	300 (100-700)	300 (100-700)	300 (100-700)	
Врста сира				
Тврди	56 (25.45%)	36 (25.71%)	20 (25%)	Fisher Exact Test p=0.368
Меки	46 (20.91%)	32(22.86%)	14 (17.5%)	
Сав	1 (0.45%)	0 (0%)	1 (1.25%)	
Без података	117 (53.18%)	72 (51.43%)	45 (56.25%)	
Недељно количина путера(кашичица)				
Просек (SD)	2.66 (1.84)	2.3 (1.4)	3 (2.17)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=243, p=0.474
Медијана (Опсег)	2 (1-7)	2 (1-7)	2 (1-7)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Испитаници током недеље просечно попију по четири шоље млека и јогурта, поједу по 350 грама сира и око три кашичице путера. Колочина конзумираног сира по испитанику (чешће тврдог сира) већа је у категорији без дефицита ($W=3040$, $p=0.294$), као и количина путера ($W=243$, $p=0.474$). Скоро сви испитаници њих (95%) конзумирају млеко, јогурт или сир.

4.8.2. Дефицит витамина Д и навике у исхрани (месо, изнутрице, риба и јаја)

Табела 21. Дефицит витамина Д и навике у исхрани (месо, изнутрице, риба и јаја)

Навике у исхрани	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Недељно месо колико пута				
Просек (SD)	3.46 (1.74)	3.38 (1.71)	3.59 (1.79)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=3895, p=0.383
Медијана (Опсег)	3 (1-7)	3 (1-7)	3 (1-7)	
Врста меса				
Јунетина	21 (9.55%)	12 (8.57%)	9 (11.25%)	<i>Fisher Exact Test</i> p=0.827
Пилетина	104 (47.27%)	69 (49.29%)	35 (43.75%)	
Свињетина	60 (27.27%)	37 (26.43%)	23 (28.75%)	
Телетина	2 (0.91%)	1 (0.71%)	1 (1.25%)	
Све	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Не конзумирају месо	32 (14.55%)	20 (14.29%)	12 (15%)	
Конзумирате изнутрице (месечно)				
Да	84 (38.18%)	46 (32.86%)	38 (47.5%)	<i>Pearson χ^2 test</i> $\chi^2_1=4.624$, p=0.031
Не	136 (61.82%)	94 (67.14%)	42 (52.5%)	
Месечно изнутрице колико пута				
Просек (SD)	2.24 (1.69)	2 (1.69)	2.53 (1.67)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=616, p=0.014
Медијана (Опсег)	2 (1-10)	1 (1-8)	2 (1-10)	
Месечно риба колико пута				
Просек (SD)	3.15 (2.14)	2.95 (2.11)	3.47 (2.16)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=1903.5, p=0.679
Медијана (Опсег)	2 (1-10)	2 (1-10)	3 (1-8)	
Врста рибе				
Морска	65 (29.55%)	38 (27.14%)	27 (33.75%)	<i>Fisher Exact Test</i> p=0.897
Речна	25 (11.36%)	15 (10.71%)	10 (12.5%)	
Из конзерве	38 (17.27%)	25 (17.86%)	13 (16.25%)	
Све	2 (0.91%)	1 (0.71%)	1 (1.25%)	
Не конзумирају рибу	90 (40.91%)	61 (43.57%)	29 (36.25%)	
Недељно јаја колико пута				
Просек (SD)	3.15 (1.8)	3.03 (1.73)	3.34 (1.93)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=3820, p=0.333
Медијана (Опсег)	3 (1-7)	3 (1-7)	3 (1-7)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Већина испитаника конзумира месо (87%) у просеку три пута недељно и то начешће пилеће месо (47%). Изнутрице конзумира (38%) испитаника у целој студијској популацији, већи проценат њих у категорији без дефицита са статистичком значајношћу ($p=0.031$). Испитаници у категорији без дефицита више пута током месеца конзумирају изнутрице у односу на категорију са дефицитом, па је и овде постигнута статистичка значајност ($p=0.014$). Рибу конзумира више од половине испитаника, у просеку три пута месечно, и то најчешће морску рибу; већи проценат њих у категорији без дефицита, али без статистичке значајности. Већина испитаника конзумира јаја (85%) у просеку три пута недељно.

4.8.3. Дефицит витамина Д и навике у исхрани (пасуљ, мусли, хлеб и коштуњаво воће)

Табела 22. Дефицит витамина Д и навике у исхрани испитаника (пасуљ, мусли, хлеб и коштуњаво воће)

Навике у исхрани	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Месечно пасуљ				
Да	181 (82.27%)	115 (82.14%)	66 (82. 5%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.004$, p=0.946
Не	39 (17.73%)	25 (17.86%)	14 (17. 5%)	
Недељно мусли колико пута				
Просек (SD)	3.96 (2.21)	3.54 (1.97)	4.29 (2.4)	Wilcoxon rank sum test W=66.5, p=0.572
Медијана (Опсег)	3 (1-7)	3 (1-7)	4 (1-7)	
Дневно хлеб колико пута				
Просек (SD)	2.64 (0.79)	2.56 (0.74)	2.77 (0.86)	Wilcoxon rank sum test W=4390, p=0.115
Медијана (Опсег)	3 (1-5)	3 (1-4)	3 (1-5)	
Количина хлеба дневно(гр)				
Просек (SD)	287.5 (170.56)	255.4 (146.04)	343.9 (195.31)	Wilcoxon rank sum test W=3676.5, p=0.004
Медијана (Опсег)	225 (50-750)	200 (50-600)	300 (50-750)	
Недељно коштуњаво воће колико пута				
Просек (SD)	1.78 (1.99)	1 (0)	2. 4 (2.61)	Wilcoxon rank sum test W=6, p=0.240
Медијана (Опсег)	1 (1-7)	1 (1-1)	1 (1-7)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Већина испитаника конзумира пасуљ (82%) просечно три пута месечно (распон је веома широк – од оних који га конзумирају једном месечно, најчешће четири пута месечно, до чак двадесет пута у току месеца). Мусли је у исхрани заступљен код (11%) испитаника, а

просечно га конзумирају око четири пута недељно, нешто више у категорији без дефицита, али без статистичке значајности ($W=66.5$, $p=0.572$). Углавном сви испитаници конзумирају хлеб у просеку три пута дневно по 290 грама хлеба. Већу количину хлеба конзумирају испитаници у категорији без дефицита ($W=3676.5$, $p=0.004$). Само (4%) испитаника конзумира коштуњаво воће (најчешће орах и лешник) у просеку два пута недељно, нешто више у категорији без дефицита ($W=6$, $p=0.240$).

4.8.4. Дефицит витамина Д и употреба суплемената

Табела 23. Дефицит витамина Д и употреба суплемената

Суплемент	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Мултивитамински препарати				
Да	64 (29.09%)	36 (25.71%)	28 (35%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=2.127$, $p=0.144$
Не	156 (70.91%)	104 (74.29%)	52 (65%)	
Препарати витамина Д и Са				
Да	5 (2.27%)	2 (1.43%)	3 (3.75%)	Fisher Exact Test $p=0.356$
Не	215 (97.73%)	138 (98.57%)	77 (96.25%)	
Рибље уље и омега три масне киселине				
Да	3 (1.36%)	0 (0%)	3 (3.75%)	Fisher Exact Test $p=0.046$
Не	217 (98.64%)	140 (100%)	77 (96.25%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Око (30%) испитаника употребљава мултивитаминске препарате, већи проценат њих у категорији без дефицита ($\chi^2_1=2.127$, $p=0.144$). Препарате витамина Д са калцијумом готово и не употребљавају, рибље уље и омега три масне киселине употребљава само три испитаника из категорије без дефицита($p=0.046$)

4.9. Дефицит витамина Д и боравак на сунцу

Табела 24. Дефицит витамина Д и боравак на сунцу

Боравак на сунцу	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
<i>Дуго сте на отвореном</i>				
Да	75 (34.09%)	37 (26.43%)	38 (47.5%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=9.831$, p=0.001
Не	144 (65.45%)	102 (72.86%)	42 (52.5%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
<i>Излагање сунцу у последњих годину дана</i>				
Да	128 (58.18%)	71 (50.71%)	57 (71.25%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=8.823$, p=0.002
Не	92 (41.81%)	69 (49.28%)	23 (28.75%)	
<i>Време на сунцу у последњих недељу дана</i>				
<5 минута дневно	76 (34.55%)	55 (39.29%)	21 (26.25%)	Fisher Exact Test p=0.002
5-15 минута дневно	6 (2.73%)	4 (2.86%)	2 (2.5%)	
15-30 минута дневно	44 (20%)	34 (24.29%)	10 (12.5%)	
>30 минута дневно	94 (42.73%)	44 (33.57%)	47 (58.75%)	
<i>Зимовање/Летовање у последњих 6 месеци</i>				
Да	8 (3.64%)	3 (2.14%)	5 (6.25%)	Fisher Exact Test p=0.143
Не	212 (96.36%)	137 (97.86%)	75 (93.75%)	
<i>Соларијум у последњих годину дана</i>				
Да	4 (1.82%)	1 (0.71%)	3 (3.75%)	Fisher Exact Test p=0.137
Не	216 (98.18%)	139 (99.29%)	77 (96.25%)	
<i>Заштита од сунца одећом</i>				
Да	104 (47.27%)	69 (49.29%)	35 (43.75%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.984$, p=0.321
Не	112 (50.91%)	67 (47.86%)	45 (56.25%)	
Без података	4 (1.82%)	4 (2.86%)	0 (0%)	
<i>Употреба креме за сунчање</i>				
Да	42 (19.09%)	29 (20.71%)	13 (16.25%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.656$, p=0.417
Не	178 (80.91%)	111 (79.29%)	67 (83.75%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Мањи број испитаника (34%) време проводи на отвореном (на сунцу), а већина је из категорије без дефицита ($\chi^2_1=9.831$, $p=0.001$). У последњих годину дана сунцу се излагало нешто више од половине испитаника, већи проценат је у категорији без дефицита ($\chi^2_1=8.823$, $p=0.002$). Већина испитаника који су на сунцу били мање од пет минута у последњих недељу дана је из категорије са дефицитом. Највећи број испитаника на сунцу је у последњих недељу дана био дуже од пола сата и они су већим делом из категорије без дефицита ($p=0.002$). Већина испитаника унутар последњих шест месеци није била на зимовању/летовању (96%). Може се рећи да соларијум и не користе. Мало мање од половине испитаника штити се од сунца одећом, а крему за сунчање употребљава само (19%) испитаника, већи број њих из категорије са дефицитом, али без статистичке значајности ($\chi^2_1=0.656$, $p=0.417$).

4.10. Дефицит витамина Д и физичка активност

Табела 25. Дефицит витамина Д и физичка активност (вежбање)

Физичка активност	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Физичка активност				
Да	150 (68.18%)	88 (62.86%)	62 (77.5%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=5.031, p=0.024$
Не	70 (31.82%)	52 (37.14%)	18 (22.5%)	
Физичка активност сати дневно				
Просек (SD)	4.95 (3.05)	4.42 (2.94)	5.75 (3.06)	Wilcoxon rank sum test W=3989.5, p=0.005
Медијана (Опсег)	4 (0.5-11)	4 (0.5-10)	6 (1-11)	
Вежбање				
Да	14 (6.36%)	4 (2.86%)	10 (12.5%)	Fisher Exact Test p=0.007
Не	206 (93.64%)	136 (97.14%)	70 (87.5%)	
Вежбање колико пута недељно				
Просек (SD)	3.85 (1.63)	2.33 (0.58)	4.3 (1.57)	Wilcoxon rank sum test W=4.5, p=0.077
Медијана (Опсег)	4 (1-7)	2 (2-3)	5 (2-7)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Током дана физички је активно (68%) испитаника, већи проценат из категорије без дефицита ($\chi^2_1=5.031, p=0.024$). Испитаници су у просеку активни око пет сати дневно, они из категорије без дефицита око шест сати (W=3989.5, p=0.005). Вежбањем се бави врло мали број испитаника (6%), скоро сви из категорије без дефицита (p=0.007). Испитаници вежбају у просеку 3.8 пута недељно, више пута вежбају испитаници из категорије без

дефицита, али без статистичке значајности ($W=4.5$, $p=0.077$).

4.10.1. Дефицит витамина Д и мускуло скелетни статус

Табела 26. Дефицит витамина Д и мускуло скелетни статус

Мускуло скелетни статус	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Лежање већи део дана				
Да	101 (45.91%)	72 (51.43%)	29 (36.25%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=4.723$, $p=0.029$
Не	119 (54.09%)	68 (48.57%)	51 (63.75%)	
Болести мишића				
Да	2 (0.91%)	2 (1.43%)	0 (0%)	Fisher Exact Test $p=0.534$
Не	217 (98.64%)	137 (97.86%)	80 (100%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Спонтани прелом кости				
Да	5 (2.27%)	3 (2.14%)	2 (2.5%)	Fisher Exact Test $p=1$
Не	214 (97.27%)	136 (97.14%)	78 (97.5%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Прелом кости родитељи после 75 године				
Да	10 (4.55%)	5 (3.57%)	5 (6.25%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.815$, $p=0.366$
Не	195 (88.64%)	125 (89.29%)	70 (87.5%)	
Без података	15 (6.82%)	10 (7.14%)	5 (6.25%)	
Остеопороза				
Да	12 (5.45%)	7 (5%)	5 (6.25%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.144$, $p=0.703$
Не	207 (94.09%)	132 (94.29%)	75 (93.75%)	
Без података	1 (0.45%)	1 (0.71%)	0 (0%)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Нешто мање од половине испитаника (46%) већи део дана проводи лежећи, а већи проценат њих је из категорије са дефицитом ($\chi^2_1=4.723$, $p=0.029$). Болести мишића има 2 испитаника из категорије са дефицитом. Спонтани прелом кости имало је 5 испитаника, а податак да су им родитељи после 75-те године живота имали прелом кости дало је 10

испитаника. Остеопорозу има (5%) испитаника, већи проценат у категорији без дефицита ($\chi^2_1=0.144$, $p=0.703$).

4.11. Дефицит витамина Д и електролити

Табела 27. Дефицит витамина Д и електролити

Електролити mmol/l	Укупно	25 (ОН)D статус		Тест
		Дефицит <12 ng/ml	Без дефицита >12 ng/ml	
Натријум				
Просек (SD)	140.3 (4.92)	139.7 (5.19)	141.4 (4.26)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=3884, p=0.026
Медијана (Опсег)	140 (110-156)	140 (110-153)	141 (126-156)	
Калијум				
Просек (SD)	4.42 (0.49)	4.38 (0.47)	4.5 (0.52)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=4245, p=0.189
Медијана (Опсег)	4.4 (3.3-6)	4.4 (3.3-6)	4.4 (3.6-5.7)	
Магнезијум				
Просек (SD)	0.79 (0.15)	0.78 (0.18)	0.8 (0.1)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=4412, p=0.075
Медијана (Опсег)	0.78 (0.4-2.49)	0.77 (0.4-2.49)	0.79 (0.55-1.2)	
Фосфор				
Просек (SD)	1.08 (0.23)	1.07 (0.24)	1.1 (0.21)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=4740, p=0.352
Медијана (Опсег)	1.06 (0.33-1.91)	1.06 (0.33-1.91)	1.08 (0.71-1.6)	
Калицијум				
Просек (SD)	2.36 (0.24)	2.34 (0.28)	2.41 (0.15)	<i>Wilcoxon rank sum test</i> W=4773.5, p=0.168
Медијана (Опсег)	2.39 (0.82-2.96)	2.39 (0.82-2.96)	2.40 (1.89-2.8)	
Укупно	220 (100%)	140 (100%)	80 (100%)	

Просечна вредност натријума нижа је у категорији испитаника са дефицитом витамина Д у односу на просечну вредност у целој групи испитаника, што је достигло статистичку значајност (W=3884, p=0.026). Код осталих електролита: калијума, магнезијума, фосфора и

калцијума није било статистичке значајност приликом тестирања по категоријама испитаника.

4.12. Испитивање корелације

4.12.1. Корелација витамина Д и електролита

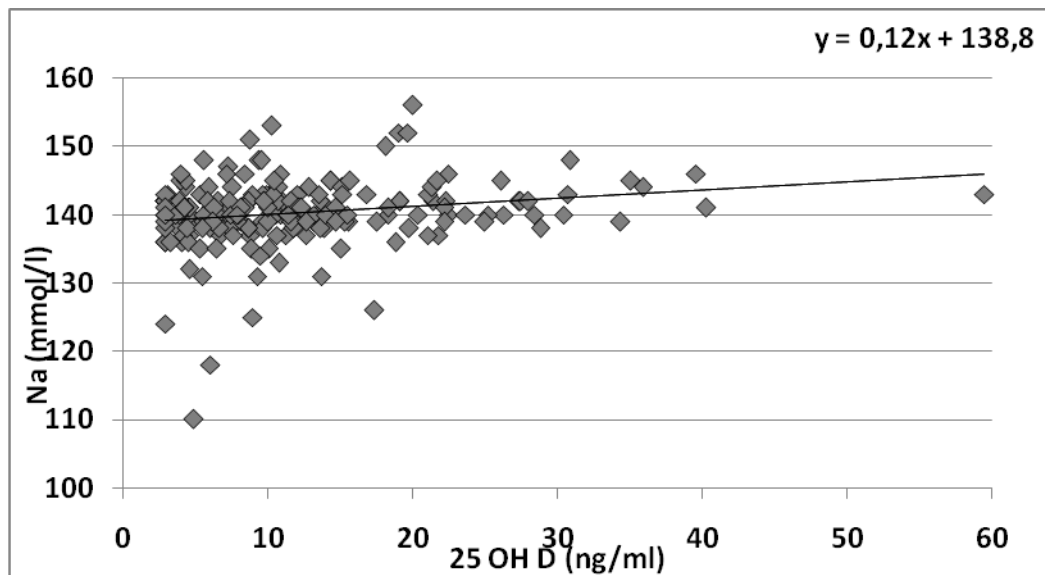
Анализа корелација је показала статистички значајну везу између серумске концентрације витамина Д 25(OH)D и серумске концентрације електролита натријума, магнезијума, фосфора и калцијума (Табела 28 и Графикони 7-10). Тестирање је рађено помоћу Spearman's rank correlation теста.

Табела 28. Корелација серумске концентрације витамина Д 25(OH)D и серумске концентрације електролита

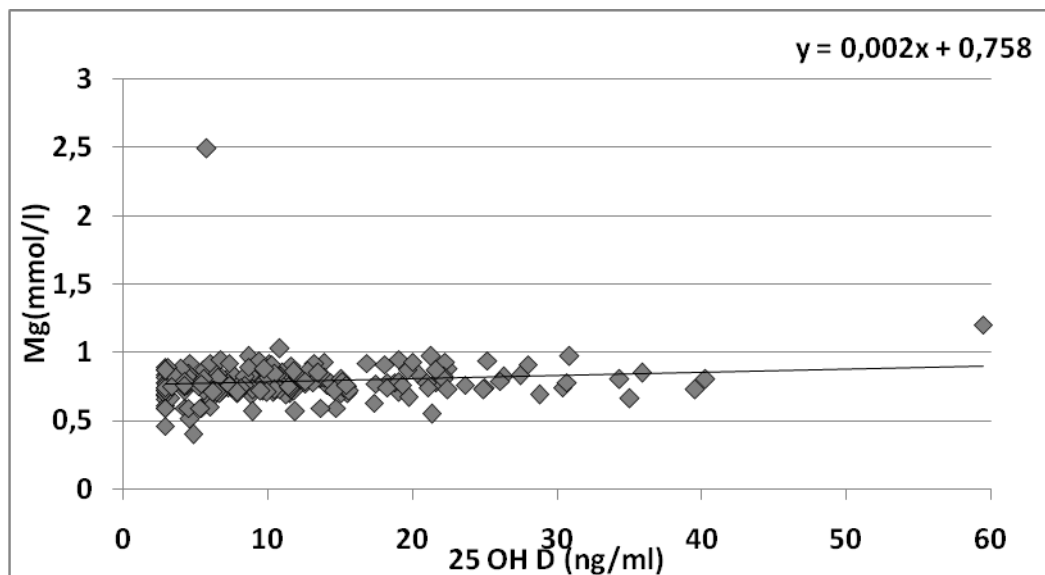
Електролити	*	р-вредност
<i>Натријум</i>	$\rho=0.1828211$	$p=0.00903$
<i>Калијум</i>	$\rho=0.1331365$	$p=0.05827$
<i>Магнезијум</i>	$\rho=0.1475956$	$p=0.0313$
<i>Фосфор</i>	$\rho=0.1545758$	$p=0.02439$
<i>Калцијум</i>	$\rho=0.1516297$	$p=0.02585$

*Spearman's rank correlation

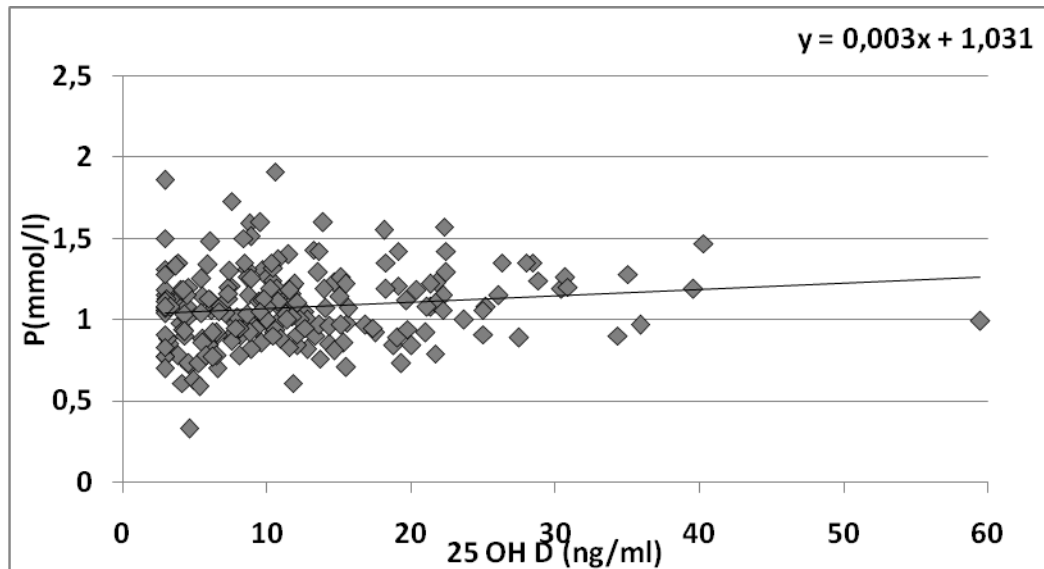
Графикон 7. Корелација серумске концентрације витамина Д 25(OH)D и серумске концентрације натријума



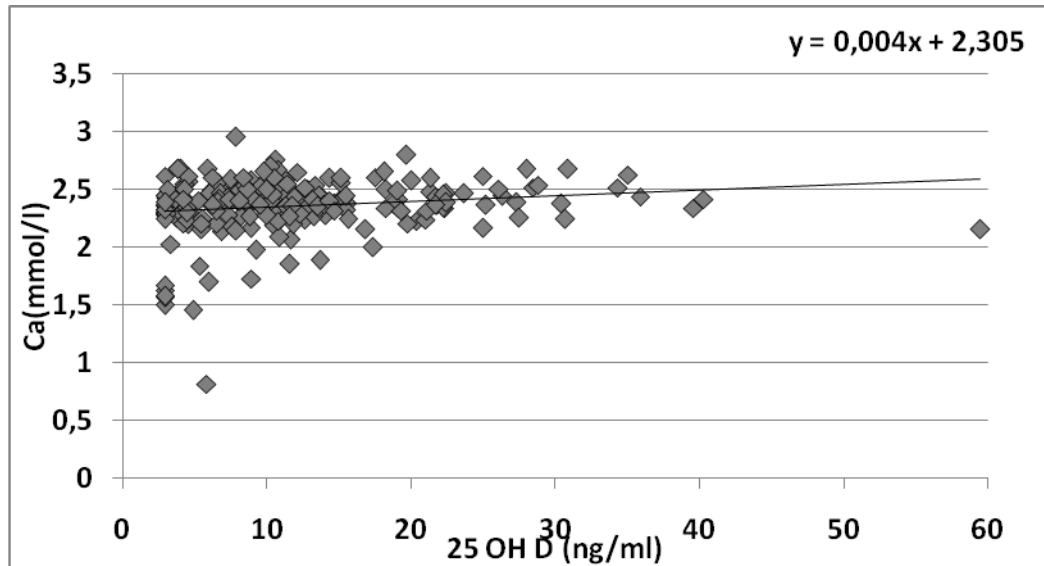
Графикон 8. Корелација серумске концентрације витамина Д 25(OH)D и серумске концентрације магнезијума



Графикон 9. Корелација серумске концентрације витамина Д 25(OH)D и серумске концентрације фосфора



Графикон 10. Корелација серумске концентрације витамина Д 25(OH)D и серумске концентрације калцијума



4.12.2. Корелација витамина Д и нумеричких параметара од значаја

Анализа корелација је показала статистички значајну везу између серумске концентрације витамина Д 25(OH)D и количине хлеба (грами) коју испитаници конзумирају током дана и учесталости конзумирања изнутрица на месечном нивоу (Табела 29). Тестирање је рађено помоћу Spearman's rank correlation теста.

Табела 29. Корелација серумске концентрације витамина Д 25(OH)D и нумеричких параметара од значаја

Параметри	*	р-вредност
<i>Старост</i>	$\rho=0.0505529$	$p=0.45565$
<i>БМИ</i>	$\rho=0.0646521$	$p=0.35003$
<i>Дужина болести(године)</i>	$\rho=0.0833098$	$p=0.23043$
<i>Број попушених цигарета дневно</i>	$\rho=0.0435328$	$p=0.65462$
<i>Недељно шоља млека</i>	$\rho=0.0967554$	$p=0.27727$
<i>Недељно шоља јогурта</i>	$\rho=0.1347915$	$p=0.07533$
<i>Недељно количина сира (грами) (грами)</i>	$\rho=0.1308605$	$p=0.08707$
<i>Недељно месо колико пута</i>	$\rho=0.0493068$	$p=0.49817$
<i>Месечно риба колико пута</i>	$\rho=0.1164663$	$p=0.17214$
<i>Месечно изнутрице колико пута</i>	$\rho=0.2209268$	$p=0.04343$
<i>Недељно јаја колико пута</i>	$\rho=0.1328639$	$p=0.06837$
<i>Количина хлеба дневно (грами)</i>	$\rho=0.2158746$	$p=0.00193$
<i>Број болести од значаја</i>	$\rho=0.0127831$	$p=0.91039$

*Spearman's rank correlation

4.13. Бинарна логистичка регресија

Досадшњим приказом резултата обухваћене су све анализирани варијабле од значаја за студију. Међу овим варијаблама осам је по медицинској и научној логици испитивано по моделу бинарне логистичке регресије, како би се утврдили могући фактори независно повезани са недостатком витамина Д ($25(\text{OH})\text{D} < 12 \text{ ng/ml}$). Статистички су значајно повезани фактори као што су женски пол (OR 2,52, 95% CI=1,30-4,88, $p=0,006$) и употреба клозапина (15,55, 1,67 до 144,74, $p=0,016$). Физичка активност (OR=0,42, 95% CI 0,21-0,86, $p=0,017$), вежбање (0,17, 0,04 - 0,71, $p=0,015$) и изнутрице у исхрани (0,50, 0,26 - 0,93, $p=0,029$) понашају се као протективни фактори и више су заступљени код пацијента без недостатка $25(\text{OH})\text{D}$ у серуму (Табела 30). Две варијабле које су испитиване у моделу, а нису постигле статистичку значајност, јесу лежање током већег дела дана ($p=0,27$) и излагање сунцу током протекле године ($p=0,08$).

Табела 30. Фактори независно повезани са недостатком витамина Д ($25(\text{OH})\text{D} < 12 \text{ ng/ml}$) у моделу мултиваријабилне бинарне логистичке регресије

Варијабле	OR	95% CI	p
<i>Женски пол</i>	2.52	1.30 - 4.88	0.006
<i>Физичка активност</i>	0.42	0.21 - 0.86	0.017
<i>Вежбање</i>	0.17	0.04 - 0.71	0.015
<i>Изнутрице у исхрани</i>	0.50	0.26 - 0.93	0.029
<i>ХОБП</i>	0.10	0.02 - 0.43	0.004
<i>Клозапин</i>	15.55	1.67 - 144.74	0.016

OR-odds ratio; CI-confidence interval; p-probability (Wald test); ХОБП-хронична опструктивна болест плућа

4.14. χ^2 тест слагања

Тест слагања је рађен са подацима из сличне студије (Merlo С et al., 2012) која је недавно рађена у једној европској земљи у истој климатској зони у којој је (45,1%) испитаника имало недостатак витамина Д. Резултати су показали да је у нашој студијској популацији

знатно већи проценат испитаника са недостатком (84,09%) (Табела 31).

Табела 31. χ^2 тест слагања

	Студија Merlo C et al. 2012		Наша студија	
	N	%	N	%
<i>Испод границе</i>	350	45,10%	185	84,09%
<i>Нормалне вредности</i>	426	54,90%	35	15,91%
Укупно	776	100%	220	100%

5. ДИСКУСИЈА

У овој студији смо испитали односе између статуса витамина Д и ризика за поремећај коштане хомеостазе и других важних клиничких варијабли, укључујући и психотропну медикацију код оболелих од менталних болести. Овај приступ је ретко коришћен у претходним студијама из области психијатрије и подаци о тој проблематици у овој субпопулацији су углавном оскудни. Наша студија пружа доказе да су са недостатком витамина Д статистички значајно повезани фактори као што су женски пол и употреба клозапина. Код жена и испитаника који употребљавају клозапин, средње концентрације витамина Д у серуму биле су ниже за најмање 20% него код мушкараца и испитаника који нису употребљавали клозапин, па је у том погледу примарни циљ студије испуњен. С друге стране, фактори који се односе на здраве животне стилове као што су физичка активност, вежбање и исхрана (изнутрице у исхрани) и они који се односе на коморбидитет (хронична опструктивна болест плућа-ХОБП), понашају се као протективни фактори и више су заступљени код испитаника без недостатка 25(OH)D у серуму. Поред тога, наша студија потврђује налазе ранијих истраживања да је присуство менталне болести (углавном депресије и шизофреније) повезано са клинички значајним недостатком витамина Д код многих испитаника, али са много већом преваленцом. У прилог овоме иду и резултати теста слагања са подацима из сличне студије (Merlo C et al., 2012), који су показали да је у нашој студијској популацији знатно већи проценат испитаника са недостатком витамина Д (скоро двоструко). Недостатак витамина Д, генерално, има велики утицај на питања јавног здравља и спровођење здравих стилова живота и других превентивних мера које представљају значајан део националне здравствене политике (Министарство здравља Републике Србије, 2005). У Србији, као што је познато, не постоје студије о витамину Д и менталним поремећајима. Током последње две деценије или више, становници Србије су били изложени стресним искуствима, што је довело до повећања менталних и других здравствених проблема међу становништвом који могу имати значајан утицај на јавно здравље (Tosevski DL et al., 2012). Стога, утврђивање статуса витамина Д код испитаника оболелих од менталних болести у нашој студији представља новину која оправдава даље, циљано истраживање на ову тему (Vlahovic Z, Radojkovic D., 2010; Glendenning P., 2015)

Процент испитаника у нашој студији који има нормалан ниво витамина Д у серуму је изненађујуће мали (сваки осми) па је сходно томе уследила и подела наше студијске популације и формирана категорија са високим ризиком за развој клинички важне хиповитаминозе Д $25(\text{OH})\text{D} < 12 \text{ ng/ml}$. Другу категорију чине испитаници без недостатка витамина Д $25(\text{OH})\text{D} > 12 \text{ ng/ml}$. У овој категорији су испитаници са неадекватним ($25(\text{OH})\text{D} 12\text{-}20 \text{ ng/ml}$) и нормалним ($25(\text{OH})\text{D} > 20 \text{ ng/ml}$) вредностима витамина Д.

5.1. Демографске особине испитиване групе

Студијска популација је укључила испитанике са различитим врстама менталних поремећаја, у фази новонастале болести, егзацербације одн. релапса болести и у фази стабилног одржавања болести лечених у амбулантним и стационарним условима. Укључени су испитаници оба пола, просечни испитаник био на крају пете деценије живота, а најстарији је припадао категорији веома старих особа. Старије особе су често витамин Д дефицијентне (Verhoeven V et al., 2012; Chan R, Woo J., 2011). Један од разлога за витамин Д дефицијенцију и инсуфицијенцију код старијих може бити смањење продукције витамина Д (MacLaughlin J, Holick MF., 1985), што није случај са млађим особама, код којих се у кожи формира двоструко већа количина Д витамина. Истраживање са дизајном студије пресека спроведено код преко 1500 особа старијих од 60 година је утврдило да њих око петине имају умерени или тешки дефицит витамина Д. Близу половине њих је имало депресивне симптоме а у тој подгрупи концентрације витамина Д су биле значајно ниже него код осталих (Lapid MI et al., 2013). Ниске концентрације витамина Д изгледа да представљају маркер лошег здравственог статуса у овој популацији, јер суплементација витамином Д код старих особа благо смањује стопу општег морталитета (Autier P et al., 2014). У студијској популацији било је три четвртине жена тако да је дистрибуција пола значајно различита од очекиване. Већина жена је у категорији испитаника са дефицитом витамина Д што је показало статистичку значајност. Добро је познато да женски пол представља ризик за поремећаје хомеостазе костију минерала и хормона, што су предиспонирајући фактори за настанак остеопорозе. Ниске концентрације витамина Д код жена објашњавају се и већим садржајем масти код жена, што утиче на

стварање депоа витамина Д у организму (Novsepien S et al., 2011). Познато је да је низак ниво витамина Д у крви значајан предиктор депресивних симптома, код жена (Kjærgaard M et al., 2011). Код жена које су имале депресију у трудноћи и непосредно после порођаја, ниске концентрације витамина Д су биле значајно удружене са тежином депресивних симптома (Gug EB et al., 2014). Ниске вредности витамина Д у трудноћи су заправо означене као фактор ризика за развој постпорођајне депресије (Robinson M et al., 2014).

Већина испитаника, око три четвртине, била је из урбане средине, имала је лоше или солидне услове становања и већином средњешколско образовање. Расподела ових варијабли следи добро позната сазнања код особа са схизофренијом и другим психотичним поремећајима (Вејерхолм U et al., 2010). Велика мултицентрична студија, спроведена у више земаља, указала је да су слабије материјално стање, већи трошкови за становање, нижи степен едукације, као и женски пол и разведен брачни статус значајни фактори удружени са присуством депресије (Rai D et al., 2013.). У нашој студији највећи проценат испитаника који живе у сеоској средини је из категорије без дефицита витамина Д што је у складу са подацима из литературе да деца и одрасли изложени сунцу, који живе у сеоским подручјима, имају бољи статус витамина Д, нарочито у летњим месецима (Trilok Kumar G et al., 2015).

Највећи део испитаника је био са нормалном телесном тежином а већи број гојазних је у категорији испитаника са дефицитом. Сматра се да гојазне особе имају нормалан метаболизам 7-дехидрохолестерола у кожи и нормалну апсорпцију витамина Д у танком цреву, али да се инсуфицијенција јавља због појачане депозиције у масно ткиво и смањене биорасположивости (Wortsman J et al., 2000). Познато је и да је дуготрајно лечење антипсихотицима код многих особа праћено повећањем апетита, телесне тежине а у неким случајевима и настанком метаболичког синдрома (Hasnain M et al., 2010), а повезаност гојазности и депресије је добро документована у многим досадашњим истраживањима (Faith MS et al., 2011; Hryhorczuk C et al., 2013).

У групи осталих демографских параметара посебан интерес је био за оним факторима који се сматрају факторима ризика који утичу на нижи ниво витамина Д. Један од познатих фактора ризика је пушење дувана. Познато је да је пушење повезано са нижим нивоом витамина Д. Утицај никотина на статус витамина Д се може посматрати са више различитих аспеката сходно резултатима публикованих студија које су се тиме бавиле. Конзумирање

никотина може да доведе до смањења серумског нивоа 25(OH)D за приближно 9-10%, а секрецију PTH може редуковати за 20% (Brot C et al., 1999). Ниво витамина Д значајно је нижи код пушача него код непушача (Ren W et al., 2016). Пушење је и фактор ризика за настанак остеопорозе (Sagud M et al., 2009). У нашој студији је нешто преко половине испитаника било у групи пушача. Највећи број је конзумирао око једне паклице цигарета, дневно, а са пушењем су започели у просеку око двадесет прве године живота. Ови подаци су у сагласју са добро познатом чињеницом да је пушење дувана код особа са менталним болестима значајно заступљено. Преваленца пушења код шизофрених болесника знатно је већа од преваленце пушења у општој популацији (више од 60% болесника са шизофренијом су пушачи) (Sagud M et al., 2009). Сходно наведеном, изненађујућа је чињеница да је у нашој студији у категорији без дефицита витамина Д проценат пушача већи у односу на категорију са дефицитом.

Такође, велика већина наших испитаника (скоро сви) редовно конзумира кафу, већина њих једну шољицу дневно. Висок унос кофеина, у просеку око 4 или више шољица дневно представља значајан фактор ризика за поремећаје коштане густине и, последично развој остеопорозе (Hallstrom H et al., 2006; National Osteoporosis Foundation, 2010).

Подаци из литературе указују да је нижи ниво витамина Д измерен код болесника који се лече од алкохолне зависности (Schneider B et al., 2000). У нашој студији миноран је број испитаника који редовно узима алкохол, што смањује вероватноћу не само оштећења органа већ и нежељених интеракција са психотропном медикацијом.

5.2. Карактеристике болести испитаника

Студијска популација је укључила испитанике са различитим врстама менталних поремећаја, који су били лечени у амбулантним и болничким условима. Више од половине су чинили испитаници лечени у амбулантним условима. Они чине већину и по категоријама, с тим да је у категорији са дефицитом приближно једнак проценат испитаника на амбулантном и болничком лечењу. Испитаници су се у просеку лечили око седам година, нешто краће они без дефицита. Када говоримо о дужини лечења, велика је могућност развијања хроничног поремећаја код ове групе болесника или дуготрајног заостајања резидуалне симптоматике. Просечан пацијент с биполарним афективним

поремећајем почиње да развија симптоматику у адолесценцији и има десет или више акутних епизода пре 35-те године живота. Код ових пацијената трајање ремисије је око две године које се у литератури узима као „мера“ за биполарне поремећаје (Кнежевић V, Nedić A., 2011).

Сходно циљу, посебан интерес у овом истраживању био је испитивање концентрације витамина Д у групи испитаника оболелих од депресије у односу на концентрације витамина Д код испитаника са другим врстама менталних поремећаја. У последњих 10 година истраживања (на животињама, генетска истраживања и студије пресека) су показала везу између ниског нивоа витамина Д и повећања депресивних симптома (Day SMJ et al., 2011). Недостатак витамина Д повезан је са депресивним симптомима код старих у Енглеској (Stewart R, Hirani V., 2010) у вези је и са појавом депресије код одраслог становништва у општој популацији Норвешке, низак ниво 25(OH)D у крви значајан је предиктор депресивних симптома, посебно код жена (Kjærgaard M et al., 2011). Недостатак витамина Д и депресија код одраслих предмет су и мета-анализе чији резултати указују на повезаност концентрације витамина Д и депресије код одраслих и наглашавају потребу за будућим рандомизованим клиничким студијама о узроцима, недостацима и улози витамина Д у превенцији и лечењу менталних поремећаја (Anglin RES et al., 2013). У нашој студији половина испитаника (највећи проценат) је имао дијагнозу депресије. Резултати су показали да је у групи наших испитаника са депресијом недостатак витамина Д, у просеку, за трећину већи него у општој популацији (Anglin RES et al., 2013). Процент испитаника са дефицитом витамина Д у групи оболелих од депресије (64%) приближно је једнак и у другим групама испитаника оболелих од различитих врста менталних поремећаја. Недостатак витамина Д у серуму утврђен је код мање од половине испитаника оболелих од шизофреније (Nerhus M et al., 2015). Резултати најновије мета-анализе указују да две трећине болесника са шизофренијом има вредности витамина Д у серуму који представљају стање клинички значајног дефицита и да, уопште узев, код таквих особа постоји око два пута већа шанса да буде присутна и шизофренија (Valipour G et al., 2014). Значајно је истаћи да су сви испитаници који имају: синдроме поремећеног понашања удружене са физиолошким сметњама, поремећаје личности, душевну заосталост и поремећаје психичког развоја у категорији испитаника са дефицитом витамина Д као и већина њих са органским и симптоматским душевним поремећајима.

Присутни коморбидитети могу да буду индиректно или директно повезани са испитиваним исходима па је од интереса било испитивање коморбидитета са болестима од значаја за дефицит витамина Д као и другим болестима испитаника. У нашој студији у просеку сваки испитаник је имао по једну болест од значаја за дефицит витамина Д. Највећи број испитаника болује од артеријске хипертензије, већи проценат њих у категорији са дефицитом. Према литературним подацима утврђена је негативна корелација између серумске концентрације витамина Д и висине крвног притиска (Schmitz KJ et al., 2009). Витамин Д доводи до негативне регулације гена за ренин, па тиме смањује крвни притисак, тј. ризик од хипертензије, а на тај начин и од кардиоваскуларних и цереброваскуларних обољења. Шећерна болест је друга по заступљености у нашој популацији, такође са већим процентом оболелих у категорији са дефицитом. Витамин Д повећава секрецију и сензитивност инсулина (стварање GLUT 4 ензима значајног за преузимање глукозе из крви), па при његовом дефициту постоји повећана инциденција дијабетеса мелитуса типа II (Alvarez AJ, Ashraf A., 2010; Miller JL., 2003). Остеопороза је трећа по заступљености, већи је проценат оболелих испитаника у категорији без дефицита, што се везује са његовом надокнадом са којом се започиње када су пацијенти у повећаном ризику од падова и прелома. Установљено је да недостатак витамина Д повећава шансу и за развој остеопорозе (Holick MF., 2002). Препорука је мерење нивоа витамина Д код особа не само са остеопорозом већ и са остеомалацијом. Витамин Д везивањем за VDR доводи до минерализације костију, јер повећава активност алкалне фосфатазе и остеокалцина у процесу уградње Ca^{2+} у кости и стварања хидроксиапатита, који чини више од половине коштаног матрикса, делује на коштану густину и даје чврстину костима, превенирајући настанак остеопорозе (Pic J et al., 2005). Мањи број испитаника болује од мултипле склерозе, обољења косне сржи, малигнух болести, мултипле склерозе, реуматоидног артритиса и болести мишића. Недостатак витамина Д доприноси појави и ових обољења (Naumović N., 2010; Antico A et al., 2012; Zeljic K et al., 2013). У студији која је доказала значајну повезаност ниских концентрација витамина Д, анксиозности и депресивности, читаву студијску групу су чиниле особе са фибромијалгијом (Armstrong DJ et al., 2007).

Што се тиче коморбидитета са другим болестима (већи број њих), издвојиле су се болести тироидне жлезде, гастритис, хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) и операције

хистеректомија/оваректомија. Наш закључак о ХОБП очигледно је супротан ранијим подацима, који идентификују ову болест као ризик за недостатак витамина Д. Вероватно је, дакле, да је присуство ХОБП код испитаника у нашој студији повезано са једним или више заштитних фактора. Студија је рађена током сунчаног периода, у коме се смањује ризик за ХОБП код пацијента за више од четири пута (Persson LJ et al., 2012). Три променљиве у нашем истраживању, које су у вези са излагањем сунцу, значајносу (али не самостално) у вези са категоријом испитаника са недостатком витамина Д. Поред тога, хомеостатички одговори на промене у костима изазване кисело-базним поремећајима, најчешће се повезују са ХОБП погоршањем и узајамним дејством са сезонским осцилацијама (Holy X et al., 2012).

Једна четвртина испитаника имала је позитивну породичну анамнезу менталне болести, а најчешћи сродници су мајка и сестра. Опште је прихваћено мишљење да су ментални поремећаји мултифакторијално условљени и да настају садејством биолошких, психолошких и социо-културолошких чинилаца. Присталице биолошке теорије указују да су униполарни депресивни поремећаји генетски условљени. Ови поремећаји се два до три пута чешће јављају код рођака првог степена, у односу на општу популацију. Показано је да су многи униполарни поремећаји наследни, с обзиром на то да је стопа јављања већа код монозиготних, у односу на дизиготне близанце.

5.3. Фармакотерапија

Водећа психотропна медикација код испитаника у нашој студији билису седативи и хипнотици, следе антидепресиви, потом психотици и на крају антиепилептици. Више од половине испитаника још од раније је на психотропној медикацији. С обзиром на присуство значајнијих соматских коморбидитета код испитаника и примену лекова из других група, испитиван је и њихов утицај.

Седативи и хипнотици заступљени су у терапији код већине испитаника са готово истим процентом у категорији са и без дефицита витамина Д. Најчешће корићени лек из ове групе је лоразепам. Антидепресиве употребљава више од половине испитаника у нашој студији (један до три антидепресива), највише њих антидепресиве из групе селективних инхибитора преузимања серотонина (ССРИ) а као посебне варијабле од значаја издвојени

су атипични ССРИ и то: миртазапин, тразодон и венлафаксин. Употреба антидепресива, посебно оних из групе селективних инхибитора преузимања серотонина, данас представља једну од стандардних терапијских стратегија код различитих анксиозних поремећаја (Bespalovet AY et al., 2010). Испитаници су употребљавали и трицикличне и сродне антидепресиве, али у мањем проценту. Просечна употреба антидепресива је мање од једног антидепресива по испитанику. Бројне студије које су испитивале клиничке и биохемијске корелате метаболизма коштаног ткива код особа са депресијом су, делом или у потпуности, анализирале истовремено и утицај антидепресивне медикације. Иако већина студија указује на значајни губитак коштане масе код ове популације болесника, многа истраживања сугеришу и протективни ефекат антидепресива, тако да о овом питању још увек нема дефинитивног сагласја. У нашој студији, употреба антидепресива није показала статистичку значајност у односу на примарну варијаблу ниво витамина Д у серуму испитаника, који је тесно повезан са метаболизмом калцијума који је неопходан за нормалну изградњу и раст коштаног ткива. Кохортна студија на великом броју пацијената у Канади је указала да код примене антидепресива (из групе селективних инхибитора преузимања серотонина и/или норадреналина) постоји повећан ризик (енгл. Hazard Ratio-HR) за близу 70% да после 10 година терапије настану остеопоротичне фрактуре (Moua C et al., 2014). Постоје аутори који износе доказе да примена селективних инхибитора преузимања антидепресива и трициклика повећава ризик за остеопорозу и/или фрактуру бар за два пута у односу на базалну инциденцу. У систематском прегледу претходно публикованих студија, установљено је да је ризик за настанак фрактура одн. смањења коштане густине код особа које се лече од депресије већи око 30% ако аналитички поступак не искључи примену антидепресива, због чега се закључило да и лекови имају значајан, негативни ефекат на коштани метаболизам (Wu Q et al., 2010).

Психотике употребљава половина испитаника у нашој студији (један до три антипсихотика), са већим процентом испитаника у категорији са дефицитом витамина Д. Највише испитаника употребљава атипичне антипсихотике и то клозапин, оланзапин и рисперидон, нешто мање типичне антипсихотике (халоперидол). Као посебна варијабла од значаја издвојен је клозапин, који је показао статистику значајност приликом тестирања по категоријама витамина Д. До сада имамо мало објављених доказа који повезују директно клозапин и витамин Д. У нашој студији дошли смо до сазнања да је

употреба клозапина независан маркер за тежину менталне болести, а не главни узрок недостатака витамина Д. Недостатак витамина Д има утицај на мозак, нарочито током развоја, и односи се на промене, као што су запаљења и имунолошки поремећаји, који су присутни и у схизофренији (Cieslak K et al., 2014; Chiang M et al., 2016). Због тога, случајеви са веома ниским нивоима 25(OH)D у серума у нашој студији вероватно указују на пацијенте са озбиљним менталним поремећајима, што је захтевало употребу клозапина, и постојање резистенције на прву линију психотичне медикације. Анализа резултата већег броја студија је указала да особе са схизофренијом имају већи ризик за присуство смањене коштане густине и појаву фрактура (Stubbs B et al., 2014; Kishimoto T et al., 2012). При томе, антипсихотична медикација, укључујући и лекове друге генерације који припадају атипичним антипсихотицима, могла би да буде један од каузалних чинилаца (Zornic N et al., 2009; Milovanovic DR et al., 2010; Okita K et al., 2014).

Мање од половине испитаника употребљава антиепилептике. Највећи број њих клоназепам (бензодиазепин, антиепилептик), који је у нашој студији највише примењиван због ублажавања анксиозности. Као посебна варијабла испитиван је валпорат (валпоринска киселина), без статистичке значајности у односу на категорије Д витамина што је у сагласију са подацима из литературе (Ваек ЈН et al., 2014). Резултати неких студија иду у прилог чињеници да хронична употреба антиепилептика доводи до промена у метаболизму костију и нижим концентрацијама 25(OH)D у серуму (Kulak SA et al., 2004).

Испитиван је утицај и других лекова, од којих су испитаници у највећој мери употребљавали антихипертензиве. Као статистички значајна показала се употреба антихипертензив калцијум блокера. У литератури се углавном налазе студије које се баве утицајем који антихипертензивна терапија има на густину костију и погоршање остеопорозе (Pic K et al., 2013).

5.4. Навике у исхрани

Два основна фактора одговорна за настанак дефицијенције витамина Д су недовољна изложеност сунчевим зрацима и/или неадекватан нутритивни унос витамина Д. Највећа количина витамина Д настаје фотохемијском реакцијом у кожи, али с обзиром на тренутни начин живота, у коме се највише дневних активности одвија у затвореном

простору, излагање сунцу често није довољно за адекватну производњу витамина Д. Из тог разлога, уношење витамина Д исхраном је од великог значаја. Дијететске навике имају велики утицај на хомеостазу коштаног ткива и минерала. Недовољни унос намирница богатих калцијумом и витамином Д, као и висок садржај соли у исхрани, препознати су фактори ризика за настанак остеопорозе (National Osteoporosis Foundation, 2010). Анализом навика у погледу исхране дошли смо до сазнања да више од половине испитаника у нашој студијској популацији не води рачуна о правилној исхрани (три оброка, две воћне ужине и свакодневни унос воћа и поврћа од око 300 - 400 грама). Лоша исхрана и недостатак изложености сунцу су чести код пацијената са психијатријским поремећајима. Оба фактора играју значајну улогу у развоју недостатка витамина Д (Koster JB et al., 2011). Скоро сви испитаници у студијској популацији конзумирају млечне производе – млеко, јогурт или сир. Већина испитаника конзумира месо и јаја (три пута недељно). Рибу конзумира више од половине испитаника најчешће морску (три пута месечно). Изнутрице конзумира трећина испитаника у нашој студијској популацији, већи проценат из категорије без дефицита – испитаници из ове категорије већи број пута током месеца конзумирају изнутрице. Анализа корелације која је рађена показала је да постоји статистички значајна веза између серумске концентрације витамина Д и конзумирања изнутрица на месечном нивоу. Животињске намирнице као што су риба, месо, изнутрице, јаја и млечни производи су главни извори природног холекалциферола (витамина Д₃). Објављени подаци показују да се највеће вредности витамина Д налазе у рибама, посебно у рибљој јетри али и изнутрице обезбеђују значајне количине витамина Д. Садржај у месу је генерално много нижи. Вредности витамина Д у јајима (концентрисан у жуманцу) крећу се између вредности за месо и изнутрице (Schmid A, Walther B., 2013). Витамин Д се још налази и у сувом воћу, хлебу од целог зрна жита и пахуљицама житарица. У нашој студијској популацији скоро сви испитаници конзумирају хлеб. Већу количину хлеба у току дана конзумирају испитаници из категорије без дефицита; анализа корелације и овде је показала да постоји статистички значајна веза са серумском концентрације витамина Д. Мали број испитаника у исхрани има заступљен мусли и коштуњаво воће. Значај синтезе и уноса витамина Д исхраном се посебно истиче у циљу правилног развоја костију, обзиром да је потврђена улога витамина Д у метаболизму калцијума и фосфата и минерализацији костију (Zeljic K et al., 2013; Naumović N., 2010). Последњих година препоруке за унос

витамина Д знатно су повећане, па их је тешко надокнадити само исхраном (Schmid A, Walther B., 2013). Испитаници у нашој студијској популацији суплементе витамина Д готово и не употребљавају. Само три испитаника из категорије без дефицита употребљава рибље уље и омега три масне киселине. Докази из неколико студија сугеришу да дијететски суплементи на бази рибљих липида смањују губитак коштане масе и тиме ризик за настанак остеопозозе (Chen YM et al., 2010; Farina EK et al., 2011), али немају значајан антидепресивни ефекат (Silvers KM et al., 2005; Grenyer BF et al., 2007).

5.5. Боравак на сунцу

Количина витамина Д који се створи у кожи зависи од нивоа меланина, који је изузетан апсорбер УВБ зрачења (Clemens TL et al., 1982). У кожи се витамин Д производи из 7-дехидрохолестерола под утицајем ултравиолетних Б зракаталасне дужине 270–300 nm, уз највећу продукцију при експозицији светлости таласне дужине 295–297 nm. Ова таласна дужина светлости јавља се у тропским крајевима свакодневно, у умереном климатском појасу током лета, док се у арктичкој зони практично не јавља (Grzanka K, Kucharz EJ., 2004). Са повећањем географске ширине смањује се количина УВБ зрачења и појављују се сезонске варијације у УВБ зрачењу (Holick MF., 2007; Webb AR et al., 1988). Типови коже V и VI према Fitzpatrick-овој скали у односу на тип II и III захтевају више пута (чак 5-10) дужи временски период излагања сунчевој светлости за синтезу одређене количине витамина Д. Експериментално је показано да је конверзија 7-дехидрохолестерола у превитамин Д приближно 5-10 интензивнија код типа коже II у односу на тип коже V (Chen TC et al., 2007). Што се наше студијске популације тиче, само мали број њих (једна трећина) време проводи на отвореном. У последњих годину дана сунцу се излагало нешто више од половине испитаника. Испитаници који време проводе на отвореном и излажу се сунцу, у већем проценту су у категорији без дефицита витамина Д, док је већина испитаника који су на сунцу у последњих недељу дана била мање од пет минута (углавном испитаници на болничком лечењу) из категорије са дефицитом. У нашим крајевима од маја до октобра довољан је дневни боравак на сунцу од 5 до 15 минута да би се обезбедила оптимална дневна количина (Naumović N., 2010). Висок проценат заступљености

недостатка витамина Д у популацији најчешће се објашњава исхраном сиромашном овим витамином, слабом изложеношћу Сунчевом зрачењу, али и употребом крема за заштиту од Сунца, које у високој мери могу инхибирати процес синтезе витамина Д (Naumović N., 2010; Dusso A., 2005). Већина испитаника у нашој студијској популацији у последњих шест месеци није ишла на летовање/зимовање, не користи соларијум, а само у малом броју користи крему за сунчање. Имајући у виду бројне доказе да је излагање сунцу велики ризик за појаву малигнитета коже (превасходно меланома), јасно је да је човек остао без свог природног и основног извора витамина Д. У складу с тим уследиле су препоруке да се он, без обзира на животну доб, мора уносити (Radlovic N et al., 2012).

5.6. Физичка активност и мускуло-скелетни статус

Током дана физички је активно више од половине испитаника у нашој студији и то у просеку око пет сати дневно. Многи сматрају да је дефицит витамина Д код болесника са соматским и менталним болестима заправо последица основног обољења нпр. смањене физичке активности и излагања сунцу (Glendenning P., 2015). Повољан учинак физичке активности на многа обољења је доказан бројним истраживањима. Физичко вежбање делује као умерени протективни фактор за развој депресивног поремећаја, мада изгледа у мањем обиму него друге терапијске стратегије, попут антидепресива и бихејвиоралног лечења (Cooney GM et al., 2013; Krogh J et al., 2014). У нашој студији вежбањем се бави мали број испитаника, у просеку три пута недељно, скоро сви из категорије без дефицита витамина Д. Примећујемо да је више од половине испитаника дало податак о постојању одређене физичке активности, али да се при томе вежбањем бави само мали број испитаника, а један од фактора који томе доприноси је свакако антипсихотична медикација, посебно лекови из групе неуролептичких фармацеутика, чија су екстрапирамидна нежељена дејства (ригидитет, брадикинезија и др.) врло изражена (Pešić G., 2011). С обзиром да мали број испитаника у нашој студији користи активно вежбање, може да се закључи да је физичка активност код наших испитаника била углавном повезана са радним ангажовањем. Нешто мање од половине испитаника већи део дана проводи лежећи у кревету, а болести мишића има два испитаника из категорије са дефицитом витамина Д. Витамин Д делује и на све три врсте мишића у организму. Код

старијих особа, посебно преко 65 година, дефицит витамина Д доводи до редукације мишићне масе и снаге, а настаје услед смањења уноса витамина Д у храни, слабијег излагања сунчевој светлости, редуковане дебљине коже, смањене интестиналне ресорпције и ослабљеног метаболичког пута синтезе витамина. (Naumović N., 2010). Код испитаника у нашој студији код њих пет идентификовани су ранији преломи, а код десет породична анамнеза је у том смислу била позитивна. Главно клиничко обележје остеопорозе је прелом кости који настаје као резултат минималне повреде остеопоротичне кости. Најчешће се догађа на торакалној и лумбалној кичми, врату бутне кости и подлактици. Прелом се може јавити код оба пола независно од старосне доби, али се најчешће јавља код постменопаузалних жена, а у старијем добу код мушкараца настали прелом значајно повећава ризик од новог прелома (Melton LJ et al., 1992; Ross PD et al., 1991; Cuddihy MT et al., 1999). Годишње се нпр. у САД догоди 1,3 милиона остеопоротичних прелома, од који је половина у пределу кичме, четвртина у подручју врата бутне кости и четвртина у пределу подлактице (Melton LJ III., 2003).

5.7. Електролити: калцијум, калијум, магнезијум, фосфор и натријум

Анализа корелација серумске концентрације витамина Д и других електролита представља у одређеном смислу новину у овој области. Наши резултати су потврдили статистичку значајност за корелацију витамина Д са серумским концентрацијама калцијума, фосфора, магнезијума и натријума, што је до сада ретко испитивано код оболелих од менталних поремећаја.

Витамин Д је директно регулатор метаболизма калцијума и, делимично, фосфора. Међу њима постоји и повратна спрега (Friedman PA., 2006): апсорпцију фосфата у цреву регулише витамин Д, док ресорпцију из кости регулише PTH. Код витамин Д инсуфицијенције у цреву се апсорбује само 60% фосфора (Holick MF, Garabedian M., 2006; Vouillon R., 2001). Осим тога, познато је да прекомерни унос натријума представља фактор ризика за развој остеопорозе (често повезан са недостатком витамина Д) због интерференције са реналном екскрецијом калцијума (Teucher B et al., 2008). Психотропни лекови могу да изазову поремећаје натријума, пре свега хипонатремију (Madhusoodanan S et al., 2002; Mannesse SK et al., 2010). Неки психотропни лекови из ове групе су такође

повезани са повећаним ризиком за остеопорозу и преломе костију, као и хипокалцемијом, било да је у питању цела група лекова или се ради о појединачним лековима из ове групе (Milovanovic DR et al., 2010, Jones E., 2014)

Докази из базичних истраживања на експерименталним животињама указују на везу између активности витамин Д рецептора (VDR) и регулационих ензима (нпр. 1 α -хидроксилазе, 24-хидроксилазе) и неких фосфатних и натријумових путева, као што је активност котранспортера типа II за натријум-фосфат.

Многи фактори би могли да регулишу овај транспортни молекул, укључујући циљане дијететске интервенције и хуморалне факторе, као што је фактор раста фибробласта 23 (FGF23). Порд тога, паракалцитол, метаболит витамина Д, регулише експресију десетине гена укључујући mRNK нивое атријалних натриуретичних фактора код животиња претходно сензитивисаних дијетом богатом сољу (Bodyak N et al., 2007)

Као што је познато, истраживачи нису објавили сличне доказе за људе и, самим тим, будућа истраживања треба фокусирати на механизме који повезују витамин Д, фосфате и регулаторе натријума, укључујући и унос исхраном.

5.8. Докази у студији

Основни доказ са довољном статистичком снагом јесте да примена антипсихотика у условима претежно хроничне терапије није удружена са смањеном концентрацијом витамина Д већом од 20% у односу на друге болеснике са менталним поремећајима који не узимају антипсихотике.

Додатни доказ јесте да је учесталост дефицита витамина Д статистички значајно већа у односу на очекивану учесталост дефицита у општој популацији.

Сама ментална болест сврстава болеснике у ризичну категорију за дефицит витамина Д. Вероватно је да психичко обољење ремети социо-економске услове који су потребни за обезбеђивање оптималног нивоа витамина Д, пре свега образац исхране и остале активности које су везане за здраве стилове живота, као што је физичка активност и излагање сунцу. Могуће је да низак ниво витамина Д за сада недовољно јасним механизмима делује као негативни прогностички чинилац менталне болести. Такође је могуће да поједини психофармаци једним делом доприносе продубљивању дефицита

витамина Д, пре свега поједини антипсихотици. Успешно лечење неких менталних обољења, пре свега депресија, могло би да буде удружено са смањењем ризика по дефицит витамина Д. Вероватно је да ако такав ефекат постоји, он је индиректне природе, условљен побољшањима у обрасцима социо-економског статуса. Уколико поједини психофармаци делују негативно на статус витамина Д, тај утицај би могао да буде у знатној или потпуној мери компензован њиховим позитивним терапијским учинком на саму болест, другим лековима и терапијским стратегијама, и / или контролним хомеостатским механизмима који побољшавају обрасце здравих стилова живота, односно компензују настали дефицит. Механизми који повезују менталну болест, психотропне лекове и витамин Д још увек су недовољно познати и захтевају даља циљана истраживања. Практичне импликације резултата студије би могле да се односе на разматрање модела за одређивање дефицита витамина Д код болесника са менталним болестима и последице које би он могао да има за планирање и спровођење превентивних и терапијских стратегија.

На основу изложених доказа може се рећи да је наша студија допринела бољем упознавању улоге витамина Д код болесника оболелих од различитих врста менталних поремећаја. Као што је поменуто, у овој области код нас до сада нису спроведена истраживања а слична ни у свету нису честа па ће резултати студије бити од велике користи за будуће активности. Студијом је утврђено да је присуство различитих врста менталних поремећаја повезано са клинички значајним недостатком витамина Д, а идентификовани су и фактори који утичу на његов дефицит. Недостатк витамина Д могао би се потенцијално збрињавати јавно-здравственим мерама које се односе на промене у општем начину живота, већу изложеност сунцу и на улогу исхране (Stewart R, Hirani V., 2010), а које припадају пољу превентивне медицине.

Заштита менталног здравља мора представљати непходан и значајан аспект свеукупног система здравствене заштите и јавног здравља. Ментални поремећаји утичу на функционисање јединке, узрокују емоционалну патњу, смањење квалитета живота, отуђеност, стигму и дискриминацију. Њихов утицај протеже се на целокупну заједницу и представља огроман социјални и економски терет. С тога, пажња мора бити фокусирана на превенцију и унапређење менталног здравља у оквиру националне политике, законодавства, доношења одлука. Национална документа попут Стратегије развоја заштите

менталног здравља, Закона о заштити лица са менталним сметњама, Закона о јавном здрављу, усклађена са међународним документима у овој области, инсистирају на реформама у области менталног здравља кроз промоцију служби у заједници које нису дискриминишуће, које су лако доступне и чији је рад (превентивни и терапијски) заснован на доказима и вредностима.

У Закону о заштити лица са менталним сметњама (*Сл. гласник РС бр. 45/13*) наводи се да лице са менталним сметњама има право на заштиту и унапређење менталног здравља кроз превенцију, негу, лечење и психосоцијалну рехабилитацију. Образовањем и организовањем центра за ментално здравље у заједници које је предвиђено Правилником о врсти и ближим условима за образовање организационих јединица и обављање послова заштите менталног здравља у заједници (*Сл. гласник РС бр. 106/13*) постигао би се виши ниво квалитета заштите менталног здравља у заједници, обезбедило би се пружање разноврсних услуга које су доступне што већем броју лица, с циљем да те услуге буду што ефикасније и прихватљивије лицима са менталним сметњама. Тако би било омогућено да конвенционални приступ заснован на лечењу болести буде проширен на свеобухватни, мултидимензионални приступ менталном здрављу и менталним поремећајима. Кроз центар за ментално здравље у заједници, који ради у дому здравља или у психијатријској установи, могле би се спроводити активности из домена превентивне медицине којима би се решавао и проблем дефицита витамина Д у овој популацији, а у одређеним случајевима могло би се започети и са увођењем витамина Д као вид адјувантне терапије.

У закључку, резултати нашег истраживања допринели су већ постојећим доказима који указују на недостатак витамина Д код особа са менталним поремећајима као важан здравствени проблем ове популације. Поред добро познатих ризика и заштитних фактора, постоје додатни, претходно неидентификовани фактори, посебно удружени са менталним болестима који утичу на хомеостазу витамина Д. Добијени резултати оправдавају потребу за будућим истраживањима како би се утврдили тачни биолошки механизми и идентификовали сви доприноси и заштитни фактори и дао одговарајући значај у медицинској јавности о овом питању.

5.9. Ограничења студије

Главно ограничење наше студије је хетерогеност студијских испитаника и одсуство здраве контролне групе испитаника у складу са циљем студије да се укључи широк спектар испитаника са различитим врстама менталних поремећаја и различитим модалитетима лечења. Овај приступ смањује осетљивост за идентификацију фактора ризика, али са епидемиолошког становишта повећава обим испитаника код којих се одређује статус витамина Д. У нашој студијској популацији много више испитаника имало је дефицит витамина Д у поређењу са сличним објављеним студијама (Crews M et al., 2013) у којима је, у складу са методолошким препорукама за опсервационе студије, потребан много већи (три или више пута) број испитаника у контролној групи (Strom BL, Kimmel SE., 2006). Сходно томе, увођење контролне групе испитаника било је непремостива препрека у нашој студији због логистичких и финансијских ограничења, посебно узимајући у обзир да се по последњим подацима потврђује много мања учесталост недостатка витамина Д код испитаника из других студија који имају различите врсте менталних поремећаја у односу на нашу студијску популацију (Nerhus M et al., 2015).

6. ЗАКЉУЧАК

1. Присуство различитих врста менталних поремећаја повезано је са клинички значајним недостатком витамина Д са много већом преваленцом у односу на резултате ранијих истраживања;
2. Са недостатком витамина Д статистички су значајно повезани фактори као што су женски пол и употреба клозапина;
3. Код жена и испитаника који употребљавају клозапин, средње концентрације витамина Д у серуму биле су ниже за најмање 20% него код мушкараца и испитаника који нису употребљавали клозапин;
4. У групи испитаника са депресијом недостатак витамина Д у просеку је за трећину већи него у општој популацији;
5. Одбацује се хипотеза да је ниво витамина Д нижи код испитаника оболелих од депресије у односу на испитанике са осталим различитим врстама менталних поремећаја;
6. Фактори који се односе на здраве животне стилове као што су физичка активност, вежбање и исхрана (изнутрице у исхрани) и они који се односе на коморбидитет (ХОБП) понашају се као протективни фактори и више су заступљени код испитаника без недостатка;
7. Висок је проценат заступљености недостатка витамина Д код испитаника који су се слабо излагали Сунчевом зрачењу;
8. Потврђена је статистичка значајност за корелацију витамина Д са серумским концентрацијама калцијума, фосфора, магнезијума и натријума, што је до сада ретко испитивано код оболелих од менталних поремећаја;
9. Добијени резултати оправдавају потребу за будућим истраживањима, како би се истражили тачни биолошки механизми и идентификовали сви доприносићи и заштитни фактори и дао одговарајући значај у медицинској јавности о овом питању.

7. ЛИТЕРАТУРА

Alvarez AJ, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucoseliomeostasis. *Intem J Endocr* 2010, Hindawi Publ Co.

Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 100-7.

Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012; 12(2): 127-36.

Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007; 26(4): 551-4.

Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimunity: new aethiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137-42.

Aung T, Chandina S, D'Silva K, Dimitrov N. The role of vitamin D in breast cancer. *Oncol Rev* 2009; 3: 19-25.

Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and illhealth: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(1): 76-89.

Backović D, Milovanović S, Maksimović M, Latas M. Stres i mentalni zamor u radnom procesu kao problem industrijski razvijenih zemalja. *Engrami* 2000; 22(1): 39-64.

Backović D. Mentalno zdravlje i mentalna higijena između dva milenijuma. *Med Pregl* 2010; 63(11-12): 833-838.

Baek JH, Seo YH, Kim GH, Kim MK, Eun BL. Vitamin D levels in children and adolescents with antiepileptic drug treatment. *Yonsei Med J* 2014; 55(2): 417-21.

Bejerholm U. Relationships between occupational engagement and status of and satisfaction with sociodemographic factors in a group of people with schizophrenia. *Scand J Occup Ther* 2010; 17(3): 244-54.

Bell NH, Greene A, Epstein S. Evidence for alteration of the vitamin D endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1985; 76(2): 470-3.

Berry D, Hypponen E. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 331-336.

Bespalov AY, van Gaalen MM, Gross G. Antidepressant treatment in anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 2: 361-90.

Black LJ, Jacoby P, Allen KL, Trapp GS, Hart PH, Byrne SM, et al. Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48(5): 464-71.

Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(43): 16810-5.

Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B.Saunders, 2001:1009-28.

Boricic K, Vasic M, Grozdanov J, Gudelj Rakic J, Zivkovic Sulovic M, Jacovic Knezevic N, Jovanovic V, Kilibarda B, Knezevic T, Krstic M, Miljus D, Mickovski Katalina N, Simić D. Results of research of Serbian population health, year 2013. Public Health Institute "Dr Milan Jovanovic Batut", Belgrade, 2014

Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53(12): 920-6.

Chan R, Woo J. The value of vitamin d supplementation in older people. *Nutritional Therapy and Metabolism*. 2011; 29(1): 8-21.

Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213–217.

Chen YM, Ho SC, Lam SS. Higher sea fish intake is associated with greater bone mass and lower osteoporosis risk in postmenopausal Chinese women. *Osteoporos Int* 2010; 21(6): 939-46.

Chiang M, Natarajan R, Fan X. Vitamin D in schizophrenia: a clinical review. *Evid Based Ment Health* 2016; 19: 6-9.

Cieslak K, Feingold J, Antonius D, Walsh-Messinger J, Dracxler R, Rosedale M, et al. Low vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 159(2-3): 543-5.

Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1982; 1(8263): 74-6.

Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12(9): CD00436.

Crews M, Lally J, Gardner-Sood P, Howes O, Bonaccorso S, Smith S, et al. Vitamin D deficiency in first episode psychosis: a case-control study. *Schizophr Res* 2013; 150(2-3): 533-7.

Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 469-75.

Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1151-4.

Day CMJ, Rees K, Weich S, Clarke A, Stranges S. Vitamin D to reduce depressive symptoms: A systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65: A16.

Deeb K, Trump D, Johnson C. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev* 2007; 7: 684-700.

Djukanovic N, Jakovljevic V, Mujovic MV. Evaluation of myocardial relaxation in conditions of cardiac remodeling. *Med Pregl* 2009; 62(11-12): 55-68.

Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.

Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.

Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients* 2010; 2(5): 482-95.

Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81(6): 1287-90.

Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev* 2011; 12(5): e438-53.

Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(5): 1142-51.

Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 2007; 39: 175-191.

Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010; 47(4): 181-95.

Francis R, Aspray T, Fraser W, Gittoes N, Javaid K, Macdonald H, Patel S, Selby P, Tanna N, Bowring C. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. National Osteoporosis Society, Camerton Bath, 2013

Fraser D.R, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature* 1970; 228: 764–766.

Freedman BI, Register TC. Effect of race and genetics on vitamin D metabolism, bone and vascular health. *Nature Reviews Nephrology* 2012; 8(8): 459-66.

Friedman PA. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone turnover. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of the-rapeutics. New York: McGraw-Hill, 2006: 1647-78.

Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 2010; 3: 29.

Garland C, Garland F, Gorham E, Lipkin M, Newmark H, Mohr S, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Publish Health* 2004; 96: 252-261.

Glendenning P. Measuring vitamin D. *Aust Prescr* 2015; 38: 12-15

Grenyer BF, Crowe T, Meyer B, Owen AJ, Grigonis-Deane EM, Caputi P, et al. Fish oil supplementation in the treatment of major depression: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 1;31(7): 1393-6.

Grozdanov J, Vuković D, Krstić M, Vančevska Slijepčević B. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije. 2006. godina. Finalni izveštaj. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2007.

Grzanka K, Kucharz EJ. Vitamin D-resistant rickets. *Wiad Lek* 2004; 57(11-12): 663-71.

Gur EB, Gokduman A, Turan GA, Tatar S, Hepyilmaz I, Zengin EB, et al. Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179C: 110-116.

Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: Anecologic meta-regression analysis. *Osteoporosis Int* 2009; 20(1): 133-40.

Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int* 2006; 17(7): 1055-64.

Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV, Pandurangi AK. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010; 10(3): 209-16.

Head J.F, Swamy N, Ray R. Crystal structure of the complex between actin and human vitamin D-binding protein at 2.5Å resolution. *Biochemistry* 2002; 41: 9015-9020.

Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(2): 142-6.

Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.

Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2): 73-8.

Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S–6S.

Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2(8671): 1104 –5.

Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3215-24.

Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.

Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): 1678S-88S.

Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2002; 9(1): 87-98.

Holick MF. Sunlight and vitamin D: Both good for cardiovascular health. *Journal of General Internal Medicine* 2002; 17(9): 733-5.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1911-1930.

Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129-37.

Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(5): 508-12.

Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B. Prevalence of Vitamin D Deficiency among Adult Population of Isfahan City, Iran. *J Health Popul Nutr* 2011; 29(2): 149–55.

Holy X, Collombet JM, Labarthe F, Granger-Veyron N, Bégot L. Effects of seasonal vitamin D deficiency and respiratory acidosis on bone metabolism markers in submarine crewmembers during prolonged patrols. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 112(4): 587-96.

Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci* 2013; 7:7: 177.

Ilic J, Kovacev B, Babic Lj J, Curic N, Radosavljevic J. Effects of alendronate on the markers of bone metabolic activity in postmenopausal women with osteoporosis. *Med Pregl* 2005; 58(7-8): 393-9.

Ilic K, Obradovic N, Vujasinovic-Stupar N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review. *Calcif Tissue Int* 2013; 92(3): 217-27.

Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut". Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija, Knjiga 1; Izdanje 2010.

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

Jevtić M, Popović M, Bibić Ž. Ulaganje u mentalno zdravlje. *Eskulap* 2008; 3(1-2): 114-21.

Jones E. Antipsychotics and osteoporosis: current awareness and practice in primary care. *Br J Gen Pract* 2014; 64 (628): 562-3.

Jovic S, Ignjatovic S, Majkic-Singh N. Biochemistry and metabolism of vitamin D. *J Med Biochem* 2012; 31: 309–315.

Kavaric S, Vuksanovic M, Bozović D, Jovanovic M, Jeremic V, Radojicic Z, et al. Body weight and waist circumference as predictors of vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(2): 163–169.

Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; **347**: 121-127.

Khan M, Desborough J: Basic science of disorders of calcium metabolism and metabolic diseases of bone. *Surgery* 2006; 24(6): 215-219.

Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, Manu P, Correll CU. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25(5): 415-29.

Kjærgaard M, Joakimsen R, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. *Psychiatry Res* 2011; 30;190(2-3): 221-5.

Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested cas-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 360–368.

Knežević V, Nedić A. Uticaj trajanja prve epizode bipolarnog poremećaja na dalji tok bolesti. *Med Pregl* 2011; 64(9-10): 466-469.

Knežević T, ur. Zdravlje stanovnika Srbije. Anlitička studija 1997-2007. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batutu“, 2008.

Koster JB, Kühbauch BA. Vitamin D deficiency and psychiatric patients. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53(8): 561-5.

Krogh J, Speyer H, Norgaard HC, Moltke A, Nordentoft M. Can exercise increase fitness and reduce weight in patients with schizophrenia and depression? *Front Psychiatry* 2014; 28;5: 89.

Kulak CA, Borba VZ, Bilezikian JP, Silvado CE, Paola Ld, Boguszewski CL. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(4): 940-8.

Kwasky AN, Groh CJ. Vitamin D and depression: is there a relationship in young women? *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2012; 18(4): 236-43.

Lapid MI, Cha SS, Takahashi PY. Vitamin D and depression in geriatric primary care patients. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 509-14.

Lečić-Toševski D, Ćurčić V, Grbeša G, i dr. Zaštita mentalnog zdravlja u Srbiji: izazovi i rešenja. *Psihijatr Danas* 2005; 37(1): 9-25.

Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 757-67.

Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Zhang S, Adachi JD, Papaioannou A, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review protocol. *Syst Rev* 2013; 2: 64.

Lin R, White J. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays* 2004; 26: 21-28.

Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D measurements. *J Bone MinerRes* 2007; 22(11): 1668-71.

MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985; 76(4): 1536-8.

Maddock J, Berry DJ, Geoffroy MC, Power C, Hyppönen E. Vitamin D and common mental disorders in mid-life: cross-sectional and prospective findings. *Clin Nutr* 2013; 32(5): 758-64.

Madhusoodanan S, Bogunovic OJ, Moise D, Brenner R, Markowitz S, Sotelo J. Hyponatraemia associated with psychotropic medications. a review of the literature and spontaneous reports. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002; 21(1-2): 17-29.

Majkić-Singh N. *Medicinska biohemija*. Beograd: Društvo medicinskih biohemičara Srbije, 2006.

Maksimović M, Kocijančić R, Backović D, Ille T, Paunović K. Prilagođavanje i mentalno-higijenska obeležja interno raseljenih adolescenata. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(5-6): 266-71.

Mannesse CK, van Puijenbroek EP, Jansen PA, van Marum RJ, Souverein PC, Egberts TC. Hyponatraemia as an adverse drug reaction of antipsychotic drugs: a case-control study in vigibase. *Drug Saf* 2010; 33(7): 569-78.

Manolagas S: Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000; 21(2):115-137.

Marušić G, Jeremić D, Vojinović S, Filipović N, Popov M. Vitamin d i karcinom prostate. *Med pregl* 2013; 66 (5-6): 259-262.

Melton LJ III. Epidemiology worldwide. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 1-13.

Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-10.

Merlo C, Ross C, Trummler M, Zeller A. Prevalence and symptoms of vitamin D deficiency in general practices. *Praxis (Bern 1994)* 2012; 101(22): 1417-22.

Miller JL. Insulin resistance syndrome. Description, pathogenesis and management. *Arh Dis Child* 2003; 88(7): 595-600.

Milovanovic DR, Janjic V, Zornic N, Djukic Dejanovic S, Jankovic SM. Risperidone-associated hypocalcemia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1533-1534.

Milovanović D. Etika u medicini kroz vekove. U: Milovanović D, ur. *Istorijski razvoj medicinske etike*. Beograd: CIBIF; 2000: 25-48.

Milovanovic O. Population pharmacokinetics of 25-hydroxyvitamin D in students. PhD Thesis. Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Kragujevac, 2014

Milovanovic S, Jasovic-Gasic M, Pantovic M, Dukic-Dejanovic S, Jovanovic AA, Damjanovic A, et al. The historical development of psychiatry in Serbia. *Psychiatr Danub* 2009; 21(2): 156-65.

Министарство здравља Републике Србије (2005). Стратегија развоја заштите менталног здравља. Службени гласник РС, бр. 55/05 и 71/05 исправка.

Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Papaioannou A, Bessette L, Adachi J, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int* 2014; 25(5): 1473-81.

Murray CJL, Lopez AD. Assessing health needs: the Global disease study. In: Detels R, Beaglehole R, Lansang M A, Gulliford M, eds. *Oxford text Book of Public Health*. 5th edition. 2004.

Naumović N. Fiziološki značaj vitamina D. *Med Pregl* 2010; 63(5-6): 301-304.

National Osteoporosis Foundation (2010) Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington DC.

Nerhus M, Berg AO, Dahl SR, Holvik K, Gardsjord ES, Weibell MA, et al. Vitamin D status in psychotic disorder patients and healthy controls-the influence of ethnic background. *Psychiatry Res* 2015; 230(2): 616-21.

Nikolić R, Đorđević, M. Biološki značaj natrijuma i kalijuma. *Hemijski pregled* 2009; 50(6): 150-155.

Noaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D serum level and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.

Nutritional and environmental medicine (2010). Vitamin D. Available at: <http://www.biolab.co.uk/docs/vitd.pdf>. (Last accessed September 2014)

Okita K, Kanahara N, Nishimura M, Yoshida T, Yasui-Furukori N, Niitsu T, et al. Second-generation antipsychotics and bone turnover in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 157(1-3): 137-41.

Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J Affect Disord* 2009; 118(1-3): 240-3.

Passeri G, Vescovini R, Sansoni P, Galli C, Franceschi C, Passeri M: Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. *Experimental gerontology* 2008; 43: 79-87.

Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One* 2012; 7(6): e38934.

Pešić G. Antipsihotici. U: Janković SM, ur. *Farmakologija i toksikologija*. Treće izdanje. Kragujevac: Medicinski fakultet 2011: 205-16.

Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64(4): 319-27.

Radlovic N, Mladenovic M, Simic D, Radlovic P. Vitamin D in the light of current knowledge. *Srp Arh Celok Lek* 2012; 140(1-2): 110-4.

Rai D, Zitko P, Jones K, Lynch J, Araya R. Country-and individual-level socioeconomic determinants of depression: multilevelcross-national comparison. *Br J Psychiatry* 2013; 202(3): 195-203.

Ramagopalan S, Heger A, Berlanga A, Maugeri N, Lincoln M, Burrell A, et al. A ChiP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010; 20(10): 1352-60.

Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res* 2007; 39: 71-84.

Robinson M, Whitehouse AJ, Newnham JP, Gorman S, Jacoby P, Holt BJ, et al. Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. *Arch Womens Ment Health* 2014; 17(3): 213-9.

Ren W, Gu Y, Zhu L, Wang L, Chang Y, Yan M, et al. The effect of cigarette smoking on vitamin D level and depression in male patients with acute ischemic stroke. *Compr Psychiatry* 2016; 65: 9-14.

Roff A, Taylor Wilson R. A novel SNP in a vitamin D response element of the CYP24A1 promoter reduces protein binding, transactivation and gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 112(1-3): 47-54.

Ross PD, Davis JW, Epstein RS. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 1;114(11): 919-23.

Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenovic T, et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2009; 21(3): 371-5.

Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Adv Nutr* 2013; 4(4): 453-62.

Schmitz KJ, Skinner HG, Bautista LE, Fingerlin TE, Langefeld CD, Hicks PJ, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with blood pressure in predominantly 25-hydroxyvitamin D deficient Hispanic and African Americans. *Am J Hypertens* 2009; 22(8): 867-70.

Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000; 107(7): 839-42.

Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, Watts PM, Watson RA. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot Essent FattyAcids* 2005; 72(3): 211-8.

Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients* 2014; 6(4): 1501-18.

Stanojević Pirković M. Faktori rizika za poremećaje homeostaze koštanog tkiva kod bolesnika sa psihotičnim poremećajima. *Doktorska disertacija*. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka Univerzitet u Kragujevcu, 2012.

Stewart R, Hirani V. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national surveypopulation. *Psychosom Med* 2010; 72(7): 608-12.

Stojadinović T, Kurčubić P, Fimić M, Lazić M, Kašiković B. *Istraživanje zdravlja stanovnika republike Srbije, 2013. godina*. Beograd: Ipsos Strategic Marketing, 2014.

Streiner DL, Norman GR. *Health measurement scale – a practical guide to their development and use*. 4th ed. Oxford University Press, Oxford, 2008

Strom BL, Kimmel SE, *Textbook of Pharmacoepidemiology*. Wiley-Blackwell, 2006. Stubbs B, De Hert M, Sepehry AA, Correll CU, Mitchell AJ, Soundy A, Detraux J, Vancampfort D. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130(6): 470-86.

Stubbs B, De Hert M, Sepehry AA, Correll CU, Mitchell AJ, Soundy A, et al. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130(6): 470-86.

Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, et al. Sodium and bone health: impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2008; 23(9): 1477-85.

Tosevski DL, Gajic SD, Milovancevic MP. State of psychiatry in Serbia-problems, advances and perspectives. *Int Rev Psychiatry* 2012; 24(4): 341-6.

Trilok Kumar G, Chugh R, Eggersdorfer M. Poor Vitamin D Status in Healthy Populations in India: A Review of Current Evidence. *Int J Vitam Nutr Res* 2015; 85(3-4): 185-201.

Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(2): 115-24.

Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3863-72.

Verboven C, Rabijns A, De Maeyer M, Van Baelen H, Bouillon R, De Ranter C. A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. *Nature Struct. Biol* 2002; 9: 131-136.

Verhoeven V, Vanpuyenbroeck K, Lopez-Hartmann M, Wens J, Remmen R. Walk on the sunny side of life-epidemiology of hypovitaminosis d and mental health in elderly nursing home residents. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2012; 16(4): 417-20.

Vlajković J. Teorija i praksa mentalne higijene I. 2. izd. Beograd: Savez društava psihologa Srbije; 1990.

Vlahovic Z, Radojkovic D. Healthcare in Serbia in transition period. *EPMA J* 2010; 1: 601-606.

Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–8.

Weisman Y. Vitamin D deficiency and insufficiency. *Isr Med Assoc J* 2013; 15(7): 377-8.

White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D binding protein. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2000; 11: 320-327.

WHO. Investing in mental health. Geneva: WHO; 2003.

Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(12): 1032-40.

Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3): 690-3.

Wu J, Carter A. Magnesium: the forgotten electrolyte. *Aust Prescr* 2007; 30: 102-105.

Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF, Hentz JG. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2010; 21(10): 1627-35.

Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4): 1087S-91S.

Zeljic K, Supic G, Magic Z. Vitamin D as an anticancer agent: possibility of using it in therapy. *Medical Data* 2013; 5(1): 059-064.

Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *Br J Nutr* 2010; 104(11): 1696-702.

Zornic N, Jovanovic Radojevic D, Jankovic S, Djuric D, Varjadic M, Simic VD, et al. Monitoring of drug-associated electrolyte disturbances in a hospital. *Pharma-coepidemiol Drug Saf* 2009; 18(11): 1026-33.