

# **Поремећаји метаболизма витамина (хиповитаминозе и хипервитаминозе)**

# Циљеви учења

- да се студенти укратко подсети основних функција витамина
- да студенти науче узроке настанка и основне симптоме хиповитаминоза и хипервитаминоза
- да студенти науче узроке настанка поремећаја метаболизма олигоелемената

# Садржај предавања

- увод (структура и функција витамина)
- номенклатура и класификација витамина
- храна као извор витамина
- узроци, симптоми и знаци хиповитаминоза
- узроци, симптоми и знаци хипервитаминоза
- функције олигоелемената
- поремећаји метаболизма олигоелемената

# ВИТАМИНИ

- витамини су органска једињења која су у малим количинама неопходна за одвијање специфичних биолошких функција
- витамини су неопходни за здравље, нормалан раст и развој организма
- већина витамина се мора унети храном
- неки витамини се у храни налазе у облику провитамина (неактивни прекурзор)

# Функције витамина

- **ВИТАМИНИ** су неопходни за функције **ензима** (коензими)
- **ВИТАМИНИ** су **антиоксиданси**-уклањају реактивна кисеонична једињења , тзв. "слободне радикале" који могу да изазову мутацију ДНК

# Класификација витамина

- 15 есенцијалних витамина
  - растворљиви у мастима (липосолубилни): А, Д, Е, К
  - растворљиви у води (хидросолубилни): Б и Ц  
витамина:
- Б1 (тиамин),
  - Б2 (рибофлавин),
  - Б6 (пиридоксин),
  - биотин (Б7), ниацин (Б3), пантотенска киселина (Б5),
  - фолна киселина (Б9) и Б12 (кобаламин)

# Хиповитаминозе

(недостатак витамина у организму) настају услед:

- неадекватне исхране
- малапсорпције витамина
- повећаних потреба (трудноћа, дојење)
- узимања одређених лекова
  - ✓ барбитурати
  - ✓ алкохол

# Хиповитаминозе

- у развијеним земљама хиповитаминозе настају због сиромаштва, узимања лекова, алкохолизма или дуготрајне паренетералне исхране
- у земљама у развоју дефицијенције витамина настају услед недостатка хране
- благе хиповитаминозе су честе у институцијама за збрињавање старих људи који су у стању потхрањености (протеинске малнутриције)



# Хиповитаминозе

- дефицијенције **витамина растворљивих у води осим Б12** могу да се развију после **неколико недеља, месеци** недовољног уноса
- дефицијенције **витамина растворљивих у мастима и витамина Б12** настају тек после **више од 1 године** недовољног уноса јер су организму ускладиштени у релативно великим количинама
- **недовољан унос витамина**, који иако не доведе до класичне слике хиповитаминозе, има **неповољан ефекат на организам**
- сматра се да постоји **повећан ризик** за развој одређених малигнитета и других болести и препоручује се дневни унос **мултивитаминских суплемената**

# Хипервитаминозе- прекомерни унос витамина

- **ВИТАМИНСКА ТОКСИЧНОСТ,**  
хипервитаминозе настају када се уносе  
мегадозе витамина А, Д, Ц, Б<sub>6</sub>
- **препоручена дневна количина**  
**витамина** задовољава потребе у 97%  
до 98% здравих особа

# ЛИПОСОЛУБИЛИ ВИТАМИНИ

А Д Е К

# ВИТАМИН А

Витамин А се налази у храни у облику:

- витамин А (ретинол), присутан само у **ЖИВОТИЊСКИМ** намирницама (риба, јаја, месо, млечни производи)
- провитамин А (бета-каротен) присутан у намирницама **биљног порекла**: поврће (шаргарепа, парадајз) и воће (кајсија)

# Витамин А у организму

- за апсорпцију витамина А важни су панкреасни ензими и жуч
- витамин А је ускладиштен у јетри у облику ретинол палмитата и ослобађа се као ретинол
- у циркулацији се транспортује везан за протеин који везује ретинол- ретинол везујући протеин

# Функције витамина А

- **вид** - у саставу фоторецепторних пигмената у **мрежњачи (ретини)** који су важни за **дневни и ноћни вид**
- **развој костију и зуба**
- **помаже епителизацију** (стимулација раста и диференцијације ћелија)
- **кожа и слузокожа** (стимулација епителизације и секреције слузи)
- **транскрипција гена** (након везивања за рецепторе делује на ДНК регулишући генску експресију, па тако утиче на развој плаценте)
- **ИМУНСКИ СИСТЕМ** (стимулација фагоцитне способности, повећана синтеза рецептора за IL-2, индукција Treg диференцијације)
- **АНТИОКСИДАНС** (штити незасићене масне киселине од пероксидације)
- **антиканцерогено** (деметилација канцерогена)

# Узроци хиповитаминозе А

- препоручена дневна количина је 1000  $\mu\text{g}$
- хиповитаминоза А најчешће настаје као последица дуготрајног смањеног уноса
- остали узроци хиповитаминозе А:
  - поремећај у апсорпцији
  - поремећај у складиштењу или
  - брзи губитак из организма

- **поремећај у апсорпцији или складиштењу  
витамина А у склопу болести**

- целијачни синдром
- улцерозни колитис
- операције панкреаса, дуоденални бајпас
- опструкција жучних путева
- цироза јетре
- протеинска малнутриција (маразмус)

- **повећан губитак витамина А из организма  
настаје у току инфекција (пнеумонија,  
реуматска грозница)**



# Дефицијенција витамина А

- у развоју дефицијенције витамина А, прво се празне депои витамина А у јетри, опада његов ниво у плазми, настаје поремећај функције мрежњаче и на крају настају структурни поремећаји епителних ћелија

# Дефицијенција витамина А

- рани знак је поремећај ноћног вида-  
“кокошје слепило”
  - ксероза коњуктиве и корнее
  - ксерофталмија и кератомалација
  - деструкција рожњаче, слепило
- 
- десквамација епитела слузница праћена инфекцијом
  - стерилитет, тератогенеза, карциноми
  - поремећај развоја коштаног-зглобног система код деце

# Дефицијенција витамина А

## промене у усној дупљи

- у усној дупљи појава атрофије оралног епитела
- запаљење слузокоже и гингива које су црвене, размекшане и атрофичне
- хиперкератоза у усној дупљи у облику белих зона која подсећају на леукоплакију

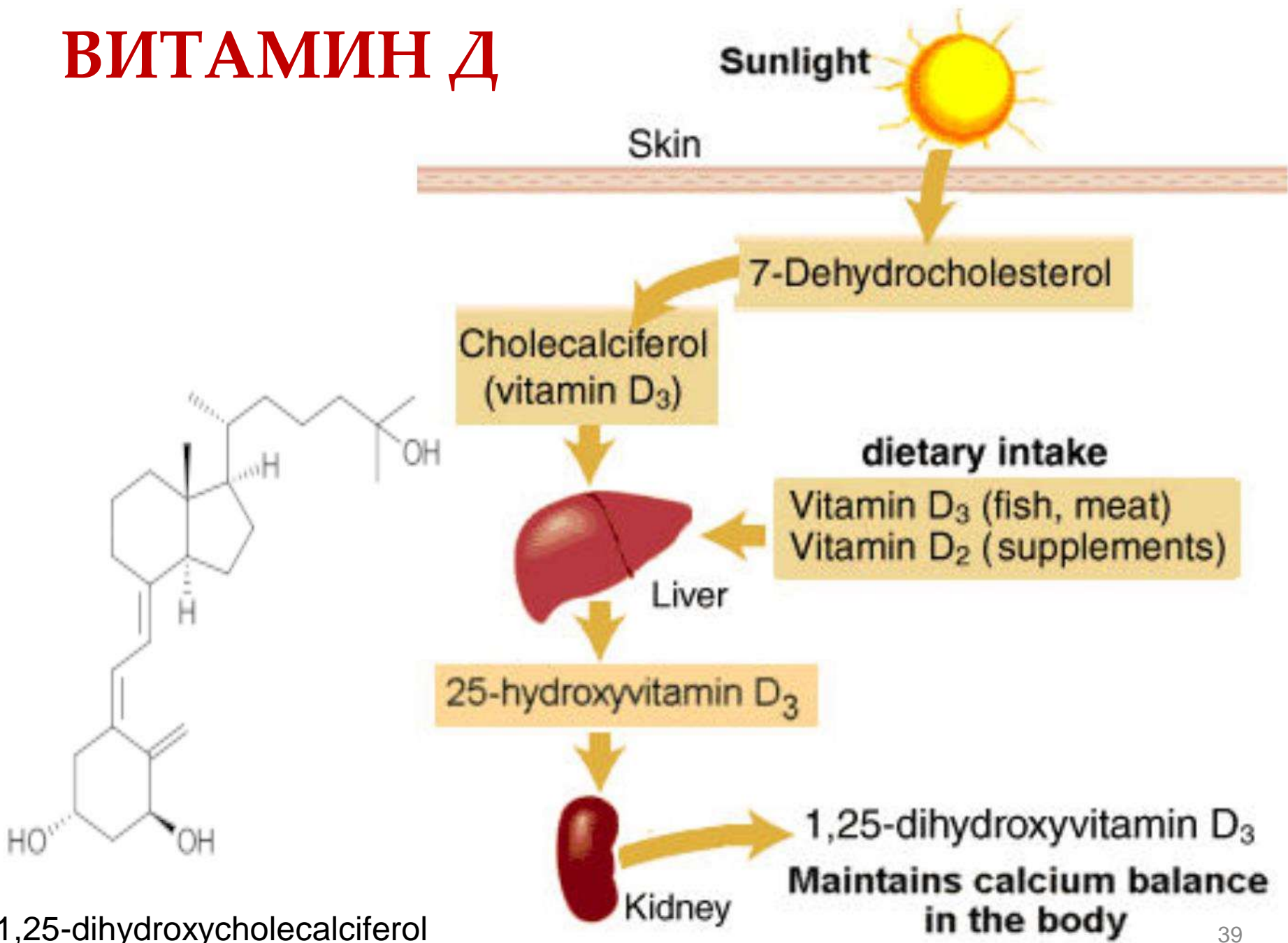
# Хипервитаминоза А

- прекомеран унос витамина А узрокује ТОКСИЧНОСТ
- **симптоми хипервитаминозе А**
  - дерматитис (сувоћа и црвенило коже)
  - увећање јетре
  - декалцификација скелета
  - губитак тежине
  - губитак косе
  - болови у костима и зглобовима
  - главобоља
  - мучнина

# ВИТАМИН Д

- ергокалциферол (витамин Д<sub>2</sub>) се ствара од ергостерола у биљкама, стероид гљива
- холекалциферол (витамин Д<sub>3</sub>) се налази у месу, рибљем уљу
- ергокалциферол и холекалциферол су провитамини Д
- главна биолошка функција витамина Д је одржавање нормалног нивоа калцијума и фосфора у плазми, а који су неопходни за минерализацију костију и зуба

# ВИТАМИН Д



# Синтеза витамина Д

- у кожи након излагања УВ зрацима од

7-дехидрохолестерола настаје холекалциферол

- **холекалциферол** (као и ергокалциферол из хране) подлеже хидроксилацији

- Прва хидроксилација (25) се врши у **јетри** и циркулише везан за витамин Д везујући протеин

- Друга хидроксилација ( $1\alpha$ ) у **бубрезима**

- **Друга хидроксилација** и настанак калцитриола је стимулисано  
↓ Са следственим лучењем РТН који индукује  $1\alpha$  хидроксилазу

- само  $1,25(\text{OH})_2$  холекалциферол је **активна форма**  
(калцитриол)

- при адекватном излагању сунцу није неопходан унос витамина Д храном



# Функције витамина Д

- **КАЛЦИТРИОЛ** (1,25-дихидроксихолекалциферол)  
регулише нивое калцијума и фосфата у плазми:
  - делује на нивоу црева, бубрега и кости да одржи ниво калцијума у крви
  - повећава интестиналну **апсорпцију** калцијума и фосфата (индукција синтезе калцијум везујућег протеина)
  - смањује **екскрецију** и повећава **реапсорпцију** калцијума и фосфата у бубрезима
  - повећава **ресорпцију** калцијума и фосфата из костију

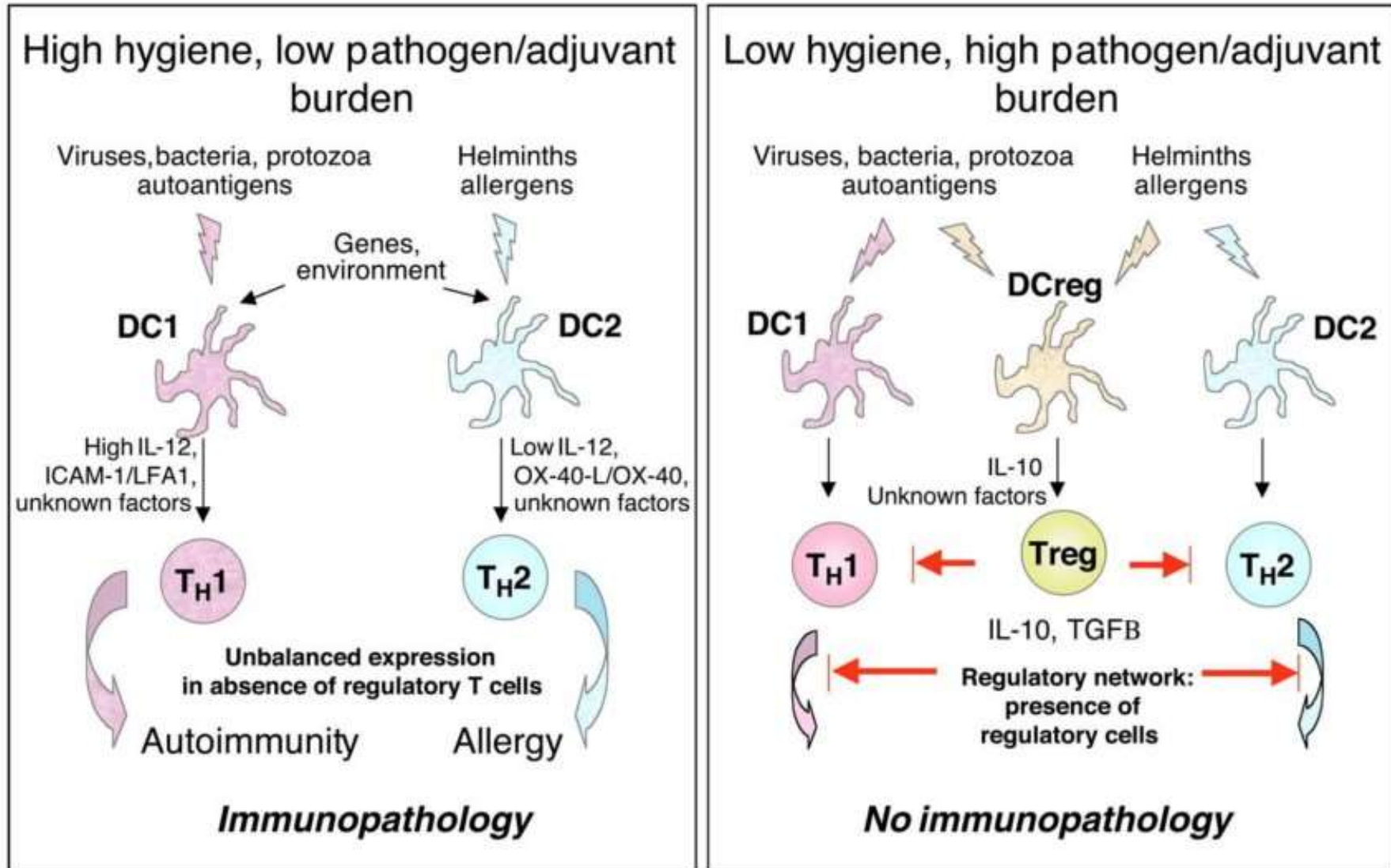
Крајња резултанта дејства витамина Д је:  
**порастан ниво калцијума и фосфата**



# Функције витамина Д

- витамин Д има функције као **стероидни хормон**. Око 3% људског генома је директно или индиректно регулисано ендокриним системом витамина Д, што указује на широко распрострањену функцију витамина Д и ВДР код болести
- нуклеарни витамин Д рецептори (**ВДР**) присутан је у многим ћелијама. Везујући се за рецептор витамин Д стимулише продукцију IL-4 и тако поларизује одговор у правцу Th2
- **смањује инфламацију** (индукција толерогених DC, преко ВДР, које стимулишу настанак и активност Treg (IL-10, ретиноинска киселина...))
- супримира аутоимунске болести (стимулација активности и повећање броја циркулишућих Treg)

# Хипотеза хигијене



# Функције витамина Д

- витамин Д/ВДР сигнализација регулише структурни интегритет и транспортне функције различитих епителних баријера
- недостатак витамина Д је повезан са повећаним ризиком од респираторне инфекције коју узрокује инфлуенца вирус тип А
- Недостатак витамина Д је повезан са повећаним ризиком од развоја Т2ДМ
- снижава ризик од развоја малигнитета (активација ВДР супримира активност  $\beta$ -катенина, што смањује нуклеарни  $\beta$ -катенин и тако инхибише пролиферацију ћелија)
- витамин Д индукује експресију Е-кадхерина која је смањена у ћелијама карцинома. Показана је директна корелација развоја колоректалног карцинома из улцерозног колитиса и недостатка Е-кадхерина

# Препоручене дневне количине витамина Д

- дневне потребе витамина Д су 400 ИЈ или 10 милиграма холекалциферола
- могуће је мерити нивое 25-ОН-витамина Д у плазми-оптималан опсег је 40-65 ng/ml
- храна богата витамином Д је риба, жуманце јајета, рибље уље

# Дефицијенција витамина Д

- **узроци** недовољно излагање сунчевој светлости и недовољан унос витамина Д храном
- **последице хиповитаминозе Д:**
  - рахитис код деце
  - остеомалација код одраслих
- **манифестације хиповитаминозе Д у усној дупљи**
  - касно ницање зуба
  - малформације зуба
  - поремећај у развоју горње вилице, настанак псеудопрогеније

# Хипервитаминоза Д

- витамин Д је ускладиштен у јетри и споро се метаболише
- **токсични ефекти** прекомерног уноса витамина Д
  - калцификације у меким ткивима,
  - хиперкалцемија,
  - губитак апетита,
  - мучнина,
  - губитак тежине,
  - поремећај рада бубрега



# ВИТАМИН Е

- витамин Е чини група једињења која укључују токоферол и токотриенол са сличним биолошким функцијама
- описано их је осам (4 токоферола и 4 токотриенола) означених са алфа, бета, гама и делта
- најактивнији је алфа-токоферол
- витамин Е је природни антиоксиданс
- ?нема чврстих доказа да суплементи који садрже високе дозе витамина Е штите од кардиоваскуларних болести, Алцхајмерове болести или малигнитета

# Извори и потребе витамина Е

- биљна уља, семенке сунцокрета и ораси су највећи извор витамина Е
- препоручена дневна количина витамина Е је 15 милиграма
- горња гранична дневна количина витамина Е је 1000 милиграма





# Апсорпција и складиштење витамина Е

- витамин Е се апсорбује у танком цреву  
заједно са мастима
- соли жучи су неопходне за апсорпцију  
витамина Е
- у јетри се инкорпорира у липопротеине  
(ЛДЛ и ВЛДЛ) и тако транспортује у организму
- витамин Е се налази ускладиштен у масном  
ткиву, јетри и мишићима
- витамин Е се у ћелијама концентрише у  
мембранама

# Функције витамина Е

- ✓ Улога у структури и очувању интегритета ћелијске мембране
- витамин Е је антиоксиданс који спречава липидну пероксидацију незасићених масних киселина у биомембранама посредовану слободним радикалима као што су супероксидни анјон ( $O_2^-$ ) и водоник пероксид ( $H_2O_2$ )
- повећава биолошку активност **витамина А**
- штити еритроците од хемолизе изазване слободним радикалима ( $H_2O_2$ )

# Функције витамина Е

- улога у синтези **нуклеинских киселина**  
(инкорпорација нуклеотида у нуклеинску киселину)
- спречавање оксидације катехоламина  
(допамин  адреналин  норадреналин)
- спречавање агрегације тромбоцита  
(стимулише синтезу простациклина и стимулише хидролизу АТП и АДП, чиме се повећава количина **аденозина** који делује антиагрегаторно)
- улога у функцији епителијалних ћелија гонада и одржавању **репродуктивне функције**
- побољшава имунски статус  
(нпр. пораст броја Т лимфоцита)

# Дефицијенција витамина Е

- релативно честа у земљама у развоју, због недовољног уноса храном
- у развијеном земљама ретка и јавља се у случајевима када постоје поремећаји у апсорпцији масти (хепатобилијарне болести, панкреатитис, цистична фиброза)
- главни симптоми су умерена хемолитичка анемија и неспецифични неуролошки поремећаји
- лечење се састоји у давању високих доза витамина Е

# Хипервитаминоза Е

- многе одрасле особе узимају високе количине витамина Е (алфа-токоферола 400 до 800 mg/дневно) месецима и годинама **без појаве симптома токсичности**
- понекад се могу јавити слабост мишића, замор, мучнина, пролив и крварење
- горња гранична доза за одрасле особе је 1000 mg дневно алфа-токоферола

# ВИТАМИН К

- витамин К је једини липосолубилни витамин који има специфичну функцију као коензим
- потребан за синтезу фактора коагулације крви
- витамин К1 се налази у биљкама
- витамин К2 се ствара у бактеријама дебелог црева
- витамин К3 је синтетска форма
- **извори витамина К:** витамин К се уноси храном (купус, спанаћ, зелена салата) или га синтетишу бактерије у дебелом цреву
- апсорбује се заједно са мастима, хиломикронима се транспортују до јетре где се складишти
- из јетре се транспортују у циркулацију у склопу липопротеина (ЛДЛ)

# Функције витамина К

- важна улога у процесу коагулације крви
- фактори коагулације II (протромбин), VII, IX и X се синтетишу као инактивни прекурзори у јетри, а витамин К делује као коензим у процесима синтезе ових фактора
- синтетски антикоагуланси дикумарол и варфарин инхибирају функцију витамина К
- синтеза **остеокалцина** важног за минерализацију коштаног ткива



# Недостатак и хипервитаминоза К

- препоручена дневна количина витамина К је 70-140  $\mu\text{g}$ /дневно
- купус, карфиол, парадајз, спанаћ, жуманце јајета, месо, млечни производи су извори витамина К
- дефицијенција витамина К је ретка и најчешће је удружена са болестима у којима је поремећена апсорпција масти или настаје због дуготрајне употребе антибиотика који уништавају цревну флору
- дефицијенција витамина К изазива недостатак активног протромбина у циркулацији и профузног крварења након малих повреда
- крварење се јавља на кожи и слузокожи, а у усној дупљи се могу јавити екхимозе и петехије и то на врху језика и образној слузокожи
- хипервитаминоза К је последица уношења великих количина витамина К и може да доведе до хемолитичке анемије и жутице



# ХИДРОСОЛУБИЛИ ВИТАМИНИ

Б Ц

# ВИТАМИН Ц

## (аскорбинска киселина)

- витамин Ц је хидросолубилни витамин
- аскорбинска киселина је дериват хексозе
- витамин Ц је у ткивима присутан у редукованој форми. Ова форма је слабо дифузибилна, због тога је интрацелулана концентрација витамина Ц већа око 30 пута
- процеси оксидације инактивирају витамин Ц
- скорбут је болест која настаје због недостатка витамина Ц

# Биосинтеза и метаболизам витамина Ц

- у људском организму се не синтетише витамин Ц
- многе животињске врсте синтетишу витамин Ц
- витамин Ц се брзо апсорбује из црева и не складишти се у ткивима
- витамин Ц и његови метаболити се излучују путем мокраће

# Функције витамина Ц

- учествује у стварању **колагена**: дуж ендотела, у костима, у кожи, у органима, у дентину, цементу и зубној пулпи....  
Учествује у хидроксилацији пролина и лизина омогућавајући тако **синтезу колагена**
- повећава апсорпцију гвожђа, стварање феритина и реконверзију метхемоглобина у хемоглобин
- формирање активне форме **фолне киселине**
- синтеза **карнитина** који је неопходан за формирање АТП

# Функције витамина Ц

- синтеза **серотонина** (хидроксилација триптофана)
- синтеза **хормона** (гlikоокортикоиди)
- хидроксилација допамина у норадреналин
- **снажан антиоксиданс**
- побољшава **имунски статус**
  - ✓ стимулише стварање лимфоцита
  - ✓ повећава синтезу антитела
  - ✓ побољшава хемотаксу неутрофила
  - ✓ повећава фагоцитну ћелијску активност

# Извори витамина Ц

- препоручена количина витамина Ц је око 60-70 mg/дневно за одрасле особе (термолабилан, а отпоран на замрзавање)
- јужно воће, зелено поврће, парадајз, кромпир су богати витамином Ц

# Хиповитаминоза Ц

**Скорбут** (настаје тек након 3 до 4 месеца)

Прво општа слабост, малаксалост и летаргија и склоност ка инфекцијама

- **Патогенеза:**

- Сечени поремећај у метаболизму колагена (витамин Ц је кофактор пролил и лизил хидроксилазе). Синтетисани колаген је непотпуне терцијарне грађе.

Овакав поремећај у грађи колагена узрокује **разградњу периодонталних влакана**, што је праћено клаћењем и спадањем зуба, петехијална крвављења на слузокожи усне дупље и гингива, улцерације, споро зарастање рана

**Касније се развијају:**

- ✓ хеморагија
- ✓ остеопороза
- ✓ анемија



# ВИТАМИН Б1

## (тиамин)

- витамин Б1 је хидросолубилни витамин
- као коензим, тиамин пиродифосфат (ТПП), **дехидрогеназних комплекса** има кључну улогу у метаболизму угљених хидрата (правилна разградња шећера и многих аминокиселина и њихово правилно укључивање у циклус лимунске киселине)
- **транскетолаза**, ензим хексозомонофосфатног шанта, је зависна од TPP (синтеза масних киселина, стероида, нуклеинских киселина, детоксикација)
- TPP има важну улогу у преносу нервних импулса и синтези ацетилхолина

- **препоручена дневна количина**  
витамина Б1 је 1.1-1.5 mg/дневно за  
одрасле особе

- **извори витамина Б1:**

- квасац
- житарице (пшеница, раж, јечам)
- уље семенки
- грашак
- свињетина

# Биохемијске промене у хиповитаминози Б1

- поремећај метаболизма угљених хидрата, акумулација пирувата, пролазак пирувата кроз крвно-мождану баријеру
- поремећај у преносу нервних импулса због недостатка ТПП
- активност транскетолазе у еритроцитима је снижена-дијагностички тест

# Хиповитаминоза Б1

- недостатак витамина Б1 се одражава променама на нервном систему
- ћелије нервног система користе угљене хидрате као искључиви извор енергије
- блага форма дефицијенције Б1:
  - губитак апетита
  - слабост
  - трњење прстију руку и ногу
  - губитак површинског, па и дубоког сензибилитета

# Тешка форма хиповитаминозе Б1-болест “бери-бери”

- “бери-бери” се јавља код одраслих особа и код деце
- симптоми “бери-бери”:
  - едем лица, екстремитета, повећање систолног крвног притиска, брз пулс, срчана слабост и/или
  - неуролошки поремећаји, периферни неуритис, слабост мишића
- **Wernicke - Korsakoff** синдром исто и код хроничних алкохоличара, а карактерише га губитак меморије, апатија...

# **ВИТАМИН Б2**

## **(рибофлавин)**

- **витамин Б2** преко својих коензима учествује у различитим **ћелијским оксидо-редукционим реакцијама**
- коензими **рибофлавина**, **флавин мононуклеотид (ФМН)** и **флавин аденин динуклеотид (ФАД)** су два коензима која учествују у **ћелијским оксидо-редукционим реакцијама енергетског метаболизма**
- коензими **ФМН** и **ФАД** важни за активност ензима у **метаболизму угљених хидрата, масти, протеина**

- **препоручена дневна количина**  
витамина Б2 је 1.2-1.7 mg/дневно за  
одрасле особе

- **извори витамина Б2:**

- млечни производи

- (јогурт, сир)

- месо, јетра

- јаја

- житарице

- пасуљ

- квасац



# Хиповитаминоза Б2

- симптоми дефицијенције витамина Б2 у усној дупљи
  - промене, фисуре у угловима усана (хеилитис ангуларис)
  - језик едематозан и пламено црвен
  - атрофија језичког покривача
  - усна дупља пламено црвена
  - ерозије и улцерације на усној слузокожи

# ВИТАМИН Б6

## (пиридоксин)

- витамин Б6 обухвата три једињења:  
пиридоксин, пиридоксал и пиридоксамин који су деривати пиридина и подједнако активни прекурзори коензима ПЛП
- активна форма витамина Б6 је коензим пиридоксал фосфат (ПЛП).  
У конверзији осталих фосфорилисаних форми у ПЛП важну улогу имају **ФМН зависне оксидазе**
- ПЛП учествује у метаболизму **аминокиселина** (синтеза, катаболизам и конверзија Д- у Л-аминокиселине, транспорт кроз мембрану), **масти** (синтеза прекурзора сфингомијелина) и **угљених хидрата** (разградња гликогена)
- ПЛП учествује у синтези биогених амина (серотонина, ГАБА, хистамина..), коензима **ниацина (Б3)** из триптофана, синтези хема, учествује у интеракцији стероидних хормон рецептор комплекса са ДНК

- **препоручена количина**

витамина Б6 је 2-2.2 mg/дневно за одрасле особе

- **извори витамина Б6:**

- месо, риба, живина

- кромпир

- легуминозе

- воће

- житарице

- продукти соје

- квасац

# Дефицијенција витамина Б6

- дефицијенција витамина Б6 је праћена **неуролошким симптомима**: депресија, иритабилност, ментална конфузија, а у тешкој форми конвулзије и периферна неуропатија
- **симптоми настају због снижене синтезе биогених амина** (серотонина, ГАБА, норепинефрина и епинефрина)
- **оралне промене захватају усне и језик**
  - ангуларни хеилит и атрофија језичког покривача су први знаци хиповитаминозе Б6 у усној дупљи
  - последица периферног неуритиса су глосодинија (бол у језику) и глосопироза (осећај пецкања, жарења језика)
- **хипохромна микроцитна анемија** (поремећај синтезе хема)

# ФОЛНА КИСЕЛИНА

## (витамин Б9)

птеридин+п-аминобензојева киселина



птероинска киселина

птероинска киселина+Л-глутаминска киселина



**Фолна киселина**

# Извори фолата

- зелено поврће
  - житарице
  - легуми, семенке
  - јаја
  - јетра
- 
- препоручена дневна количина фолне киселине 200  $\mu\text{g}$ , за време трудноће и лактације 400  $\mu\text{g}$

# Главни извори фолне киселине

- фолна киселина (фолати) се налази у многим намирницама биљног и животињског порекла
- главни извор фолне киселине је зелено поврће
- искористљивост фолне киселине већа када се налази као додатак у храни, него када се природно налази у намирницама (дуго кување намирница уништава фолну киселину)
- данас се у неким земљама додаје у продукте од житарица, фолатима обогаћене цереалије



# Активни редуковани деривати фолне киселине

- дихидрофолна киселина - ДХФ
- тетраhydroфолна киселина - ТХФ
- главна форма-N<sup>5</sup>-метилтетраhydroфолат

# Метаболизам фолне киселине

- апсорбује се у виду моноглутамата из дванаестопалачног црева и горњег дела танког црева
- у ћелијама се редукује и метилира у N5-метилтетрахидрофолат
- 2/3 фолата у крви се налази унутар еритроцита
- **витамин Ц** је важан за активацију фолне киселине (редукцију)
- **витамин Б12** је важан за одржавање стабилног нивоа фолата и редукцију

# Основне биохемијске функције фолне киселине

- конверзија серина у глицин
- синтеза тимидилата
- синтеза метионина из хоmocистеина
- синтеза пурина и пиримидина
- катаболизам хистидина

# Дефицијенција фолне киселине

- дефицијенција фолата је честа
- узроци дефицијенције фолата:
  - недовољан унос (потхрањеност, алкохолизам)
  - малапсорпција (дијареја, ресекција црева)
  - повећане потребе (трудноћа, лактација)
  - употреба антифолатних лекова (метотрексат, барбитурати..)

# Дефицијенција фолне киселине узрочник је

- **мегалобластне анемије**

смањење бр. еритроцита и нивоа хемоглобина

смањење броја тромбоцита, хиперсегментација неутрофила

- сензорних и неуропсихијатријских поремећаја

- поремећаја у развоју **неуралне цеви** код фетуса

- у усној дупљи:

- енантем оралне слузокоже и језика,  
атрофија папила језика, ангуларни хеилитис

# ВИТАМИН Б12

## (кобаламин)

- витамин Б12 је у храни везан за протеине
- хлороводонична киселина у желуцу ослобађа витамин Б12
- витамин Б12 се затим везује за “унутрашњи фактор” кога стварају паријеталне ћелије желуца
- комплекс Б12-унутрашњи фактор се апсорбује у цревима

# ВИТАМИН Б12

- витамин Б12 је једини хидросолубилни витамин који се у **депонује** у организму у значајнијој мери
- витамин Б12 је једини хидросолубилни витамин који **није присутан у биљкама**



# Извори витамина Б12 у храни

- **намирнице животињског порекла**

- јетра
- месо, риба
- млеко, сир
- јаја
- квасац

- **обогаћене цереалије**

- **препоручена количина**

витамина Б12 је 2-2.4  $\mu\text{g}$ /дневно  
за одрасле особе

# Витамин Б12 у организму

- у организму се транспортује везан за специфични Б12 везујући протеин, транскобаламин II
- ускладиштен у јетри у довољним количинама (3-5 mg) које могу да трају и више година

# Функције витамина Б12

- неопходан за сазревање еритроцита
- спречава развој пернициозне анемије
- важан у процесима раста ћелија и репродукције (синтеза нуклеинских киселина)
- важан за стварање мијелина и нуклеопротеина

# Узроци дефицијенције витамина Б12

- поремећена апсорпција витамина Б12 из хране
- вегетеријанска исхрана без намирница животињског порекла
- болести гастроинтестиналног тракта у којима је поремећена апсорпција витамина Б12
- поремећена продукција унутрашњег фактора (пернициозна анемија)

# Симптоми дефицијенције витамина Б12

- пернициозна анемија, тип мегалобластне анемије коју карактерише смањен број увећаних еритроцита
- неуролошки поремећаји трњење у рукама и ногама
- демијелинизација и пропадање неурона поремећаји равнотеже, депресија, деменција
- у усној дупљи глосодинија, глосопироза, енантем језика, атрофија језичког покривача

# Апсорпција витамина Б12 у дигестивном тракту

- После ингестије, витамин Б12 се ослобађа из анималних протеина под дејством HCl
- Ослобођени витамин Б12 се везује за кобаламин везујући протеин (Р протеин, хаптокорин или транскобаламин I, продукују га ћелије пљувачне жлезде и паријеталне ћелије желуца) и формира се комплекс
- У лумену дуоденума панкреасне протеазе раздвајају комплекс витамина Б12 и Р протеина и ослобађају кобаламин
- Унутрашњи фактор који синтетишу паријеталне ћелије желуца се везује за слободни витамин Б12 у дуоденуму
- Комплекс унутрашњи фактор-витамин Б12 се апсорбује преко рецептора (кубилин) у терминалном илеуму

# Пернициозна анемија

- Аутоимунска болест у којој аутоантитела према гастричним паријеталним ћелијама узрокују њихову деструкцију (поремећај продукције унутрашњег фактора)
- Аутоантитела према унутрашњем фактору блокирају везивање витамина Б12
- Лабораторијски налаз код пернициозне анемије:
  - недетектабилни ниво витамина Б12
  - повишен ниво метилмалонске киселине (ММА), јер не улази у Кребсов циклус
  - позитивна аутоантитела према унутрашњем фактору
  - позитивна аутоантитела према гастричним паријеталним ћелијама



# Могући узроци недостатка витамина Б12

- Малапсорпција инфламаторне болести црева, хируршко одстрањење терминалног илеума
- Ахлорхидрија одсуство хлороводоничне киселине у желуцу изазване лековима, старењем
- Смањен унос витамина Б12 храном ретко

# НИКОТИНСКА КИСЕЛИНА (НИАЦИН, витамин Б3)

- никотинска киселина или ниацин је дериват пиридина, пиридин 3-карбоксилна киселина
- ниацин се синтетише из есенцијалне аминокиселине триптофан. За наведени процес је потребан **ПЛП (Б6)**
- ниацин је неопходан за синтезу коензима никотинамид аденин динуклеотида ( $\text{NAD}^+$ ) и никотинамид аденин динуклетоид фосфата ( $\text{NADP}^+$ )
- коензими  $\text{NAD}^+$  и  $\text{NADP}^+$  су у организму укључени у кључне оксидо-редукционе реакције

# Извори ниацина у храни

- сви протеини
- млеко, јаја, месо, риба
- житарице
- ораси
- квасац

**препоручена дневна количина ниацина  
је 15 до 20 mg**

# Дефицијенција НИКОТИНСКЕ КИСЕЛИНЕ

- пелагра, болест за коју се зна вековима
- јавља се код становника који се хране кукурузним брашном и уносе мало животињских беланчевина
- пелагра је болест која захвата кожу, ГИ тракт и централни нервни систем
- симптоми пелагре су дерматитис, дијареа и деменција (три Д)
- дефицијенција никотинске киселина се јавља и код хроничних алкохоличара, дијабетичара, оболелих од малигних болести

# ПАНТОТЕНСКА КИСЕЛИНА

## (Витамин Б5)

- као коензим (учествује у метаболизму, пре свега масти, а затим и угљених хидрата и аминокиселина)
- пантотенска киселина је део коензима А
- коензим А је укључен у:
  - ✓ синтеза масних киселина
  - ✓ активацији и оксидацији масних киселина
  - ✓ синтеза холестерола и стероида
  - ✓ синтеза ацетилхолина
  - ✓ активацији сирћетне киселине
  - ✓ продукција цитрата у лимунском циклусу

# Извори пантотенске киселине у храни

- јетра
- млеко, месо
- кикирики
- квасац
- жуманце
- спанаћ, купус

препоручена дневна количина пантотенске кис.  
је 4 до 7 mg

# Дефицијенција пантотенске киселине

- због широке распрострањености дефицијенција пантотенске киселине није забележена
- дефицит се запажа само експериментално после давања антагониста



# **Поремећаји метаболизма олигоелемената**

# ОЛИГОЕЛЕМЕНТИ

- елементи у траговима, олигоелементи су састојци организма чија количина у телу не прелази милиграмски ред величина
- 11 (13) олигоелемената је неопходно за правилно функционисање организма
- гвожђе, цинк, бакар, јод, хром, флуор, манган, молибден, селенијум, кобалт, стронцијум, (никл и ванадијум)

# Гвожђе (Fe)

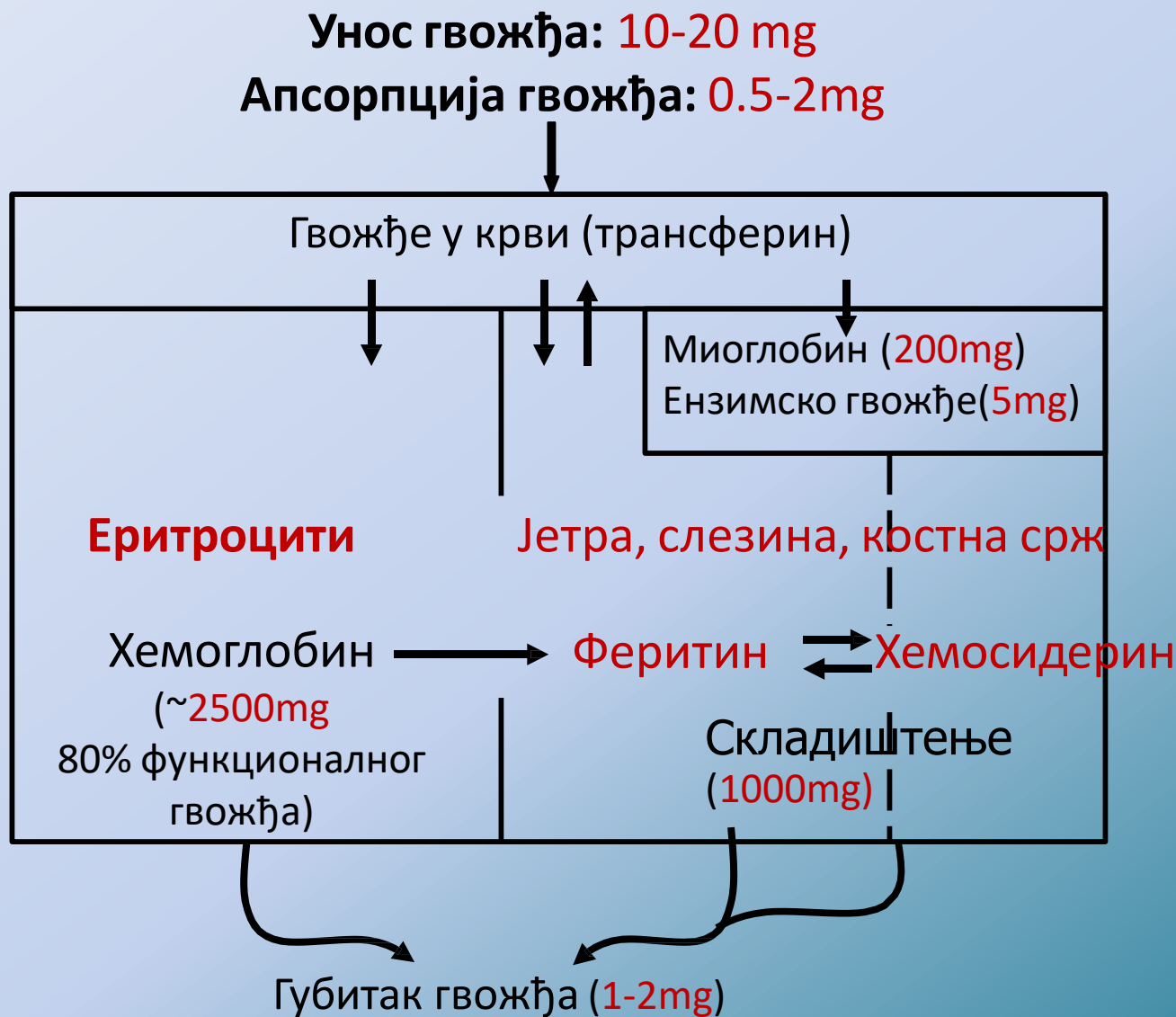
Гвожђе улази у састав **хемоглобина, миоглобина и многих ензима**

- Хомеостаза гвожђа се остварује регулацијом количине гвожђа која се **апсорбује у органима за варење** (дуоденуму и проксималном јејунуму)
- Хем гвожђе (**феро**) из намирница животињског порекла се апсорбује много боље него нонхем гвожђе (**фери**) из намирница биљног порекла, чија је апсорпција повећана у присуству **витамина Ц** (преводи фери у феро облик)

↓ **Оксалати и фосфати** смањују његову апсорпцију јер са гвожђем стварају нерастворљива једињења

# Метаболизам гвожђа

- ✓ Након апсорпције хема у ентероцитима се из њега ослобађа фериооблик ( $\text{Fe}^{2+}$ ), слободно гвожђе се апсорбује у фериооблику помоћу рецептора
- ✓ У ентероцитима  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$  (фериооблик) да би се везало за интрацелуларни носач
- ✓ Транспорт кроз серозну страну ентероцита захтева редукцију у фериооблик ( $\text{Fe}^{2+}$ )
- ✓ Везивање за апотрансферин плазме захтева оксидацију у фериооблик  $\text{Fe}^{3+}$  (оксидацију врши церулоплазмин, протеин који везује бакар)
- ✓ Хепцидин (синтетише се у јетри) је кључни регулатор уласка гвожђа у циркулацију, јер смањује апсорпцију и ослобађање гвожђа



- Укупна количина гвожђа у организму 3,5–4g
- Концентрација гвожђа у крви: 10-30  $\mu\text{mol/L}$
- Дневне потребе: 10mg за одрасле и 10-20mg деца у развоју и труднице
- 2,5g у хемоглобину
- 1g у депоима (слезина, јетра, костна срж)

- **Дефицијенција гвожђа** је најчешћа дефицијенција олигоелемената

- повећане потребе (деца и жене у трудноћи/последњи триместар)
- малапсорпција (ахлоридија, целијачна болест)
- повећан губитак (хронично крварење: карцином колона, менорагија)

Дефицијенција Fe: **микроцитна хипохромна анемија**

(dg. крвна слика, серумски феритин и смањени проценат сатурације трансферина)

- **Терапија** супституциона терапија препаратима гвожђа

# Токсичност

**Хемохроматоза** (када је хемосидероза удружена са функционалним оштећењем ткива)

- херeditарна идиопатска хемохроматоза
- дуготрајна супституциона терапија Fe у високим дозама
- учестале трансфузије крви
- хронични алкохолизам

Висока доза унетог Fe узрокује:

- повраћање
- пролив
- оштећење црева



# Јод (I)

- Улога у синтези хормона тироиде:
  - ✓ тријодтиронина (T3)
  - ✓ тироксина (T4)
- У организму има 20-30 mg (80% је у штитастој жлезди)
- Дневне потребе су 100 µg
- У природи се налази у облику јодида. Кухињска со са додатком јодида обезбеђује адекватну количину

- Дефицијенција јода:

- гушавост
- ендемски микседем
- ментални поремећаји (кретенизам код деце)

- Токсичност

- хронична токсичност-хипертиреозидизам, или парадоксално хипотиреозидизам или микседем

# Бакар (Cu)

- **Бакар улази у састав многих протеина у организму**
  - Укупна количина бакра у организму је 100-150 mg
  - Налази се у јетри, мишићима, костима, еритроцитима
  - Пошто су јони  $\text{Cu}^{2+}$  слабо растворљиви, за апсорпцију у горњим партијама црева, мора да веже за **Си-везујући протеин** на луминалној страни ентероцита. Након уласка у ентероците део се везује за **металотионеин**, а вишак за **АТР7А** који омогућава његов транспорт кроз серозну страну у циркулацију.
  - **Кадмијум** и **цинк** смањују ↓ апсорпцију бакра јер се везују за исти интрацелуларни протеин који регулише ослобађање бакра кроз серозну страну мукозе у крв.
  - Апсорбовани бакар се везује за **албумин плазме** и сав доспева у јетру. У јетри се везује за апоцерулоплазмин и настаје **церулоплазмин** који се ослобађа у циркулацију. Тако је 95% Cu у крви везан за глобулин (церулоплазмин), а 5% за албумине.

# Бакар (Cu)

## Улога у организму:

- Саставни део многих **протеина** у организму
- Неопходан у **хематопоези**
- **Подстиче** синтезу ензима потребних за **цревну апсорпцију гвожђа** и повећава његово ослобађање из депоа и везивање за апотрансферин, а **омета апсорпцију молибдена**
- Значајни ензими који садрже бакар су:
  - ✓ церулоплазмин (важан антиоксидативни ензим)
  - ✓ цитохром-С-оксидаза (аеробни метаболизам)
  - ✓ (Cu-Zn) супероксид дизмутаза (регулише антиоксидативни капацитет ћелија)
- Важан за мијелинизацију

# Дефицијенција бакра:

- Наследна болест у којој постоји дефект у транспорту бакра кроз серозну страну мукозе - **Menkes-ов синдром**
- микроцитна хипохромна анемија
- неутропенија
- поремећаји мијелинизације
- поремећаји везивног ткива

# Бакар (Cu)

- **Токсичност:**

✓ Наследна аутозомно-рецесивна болест (**Wilson-ова** болест или хепато-лентикуларна дегенерација) настала због мутације **АТР7В гена**, чији је протеин **АТР7В** одговоран за уградњу бакра у апоцерулоплазмин, и настанак церулоплазмина, као и за елиминацију бакра путем жучи из организма. Зато се бакар нагомилава у јетри и базалним једрима мозга.

✓ Узимање хране која је чувана у бакарним посудама

# Хром (Cr)

- Хром појачава деловање **инсулина**, посебно у стањима енергетско-протеинске неухрањености
- Дневне потребе су **300  $\mu\text{g}$**
- Хром се налази у пивском квасцу, семенкама, грашку, пасуљу и орасима
- **Биолошки активан је тровалентни хром**
- **Дефицијенција хрома је ретка**, а манифестује се глукозном интолеранцијом, губитком тежине, периферном неуропатијом
- Тровалентни хром постоји у облику таблета, за оралну употребу и није токсичан
- Излагање шестовалентном хрому (радно место) може да доведе до иритације коже, плућа и ГИ тракта



# Цинк (Zn)

- **Цинк је саставни део многих ензима (више од 300):**  
NADPH дехидрогеназе, RNK и DNK полимераза, DNK транскрипционих фактора, алкалне фосфатазе, (Cu-Zn) супероксид дизмутаза и др.
- Дневне потребе су **8-10 mg**, апсорпција у дуоденуму
- Налази се у месу и махунастим биљкама
- **Дефицијенција ретка у здравих људи, испољава се:**
  - код болесника са инсуфицијенцијом јетре
  - болесника који узимају диуретике
  - болесника са дијабетесом, хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, малапсорпцијом
  - старих људи
- **Токсичност је ретка**

# Манган (Mn)

- Манган је неопходан за одржавање здравог **коштано-зглобног система односно стварање мукополисахарида** (хрскавица и коштани матрикс)
- Саставни део ензима **гликозилтрансферазе** (синтеза олигосахарида, гликопротеина и протеогликана)  
**Фосфоенолпируват карбоксикиназе** (гликонеогенеза)  
**Mn зависна супероксид дизмутаза у митохондријама**  
**Неопходан за стварање интерферона**
- Апсорпција у танком цреву ометају ↓ **Fe, Mg, Ca, P** (исти транспорт)  
Мангана има у неољуштеним житарицама, поврћу, орасима, лешницима и нарочито зеленом чају
- **Дефицијениција мангана није документована**
- **Токсичност** описана код рудара који удишу прашину или паре богате манганом, а манифестује се неуролошким симптомима сличним **паркинсонизму**

# Селен (Se)

- Селен је антиоксиданс и делује заједно са **ВИТАМИНОМ Е** (антиинфламаторно, цитопротективно и антикоагулантно дејство)
- Улази у састав **глутатион пероксидазе** која спречава липидну пероксидацију незасићених масних киселина у биомембранама разарањем пероксида (водоник пероксид ( $H_2O_2$ ))
- Важан за нормалну апсорпцију масти, а самим тим и **ВИТАМИНА Е**
- Задржавање **ВИТАМИНА Е** у липопротеинима крви

# Селен (Se)

- Неке епидемиолошке студије показују ниске нивое селена у оболелих од карцинома, јер пероксидација може да узрокује настанак карцинома
- Дневне потребе од 50-200  $\mu\text{g}$ , апсорпција у танком цреву
- Селена има у месу, мастима, поврћу, белом луку
- Дефицијенција селена је ретка
- **Токсичност** када се уноси количина селена већа од 900 микрограма дневно, а испољава се губитком косе, дерматитисом, муком, повраћањем, периферном неуропатијом.

# Молибден (Mo)

- Молибден се налази у коензимима који су неопходни за активност:
  - ксантин оксидазе** (ствара реактивне врсте кисеоника (ROS) конверзијом пуринских база у мокраћну киселину)
  - сулфид оксидазе** (детоксикација сулфита и сумпороксида)
  - алдехид оксидазе** (оксидација алдехида)
- **Апсорпција** у танком цреву (хексавалентни облик), **омета је бакар**. Постоји и **интерференција са метаболизмом бакра** (смањује искоришћавање и потискује бакар из ткива)
- Генетске и нутриционе **дефицијенције** молибдена су ретке
- **Токсичност** молибдена је ретка

# Кобалт (Co)

- Кобалт се налази у свим ткивима и саставни је део **витамина B<sub>12</sub> (кобаламин)**
- Апсорпција у танком цреву **слично гвожђу**. Постоји и **интерференција са метаболизмом бакра**
- **Дефицијенције** кобалта узрокује перниоциозну анемију
- **Токсичност** кобалта није показана

# Флуор (F)

- Флуор се у организму налази у **костима и зубима**
- Главни извор је **флуорисана вода за пиће**  
(оптимално 0,5-1,2 mg/l)
- Други извори: млечни производи, риба, чај, вино, пиво
- Апсорпција у танком цреву
- Заједно са **хлоридима**, налази се претежно у екстрацелуларној течности

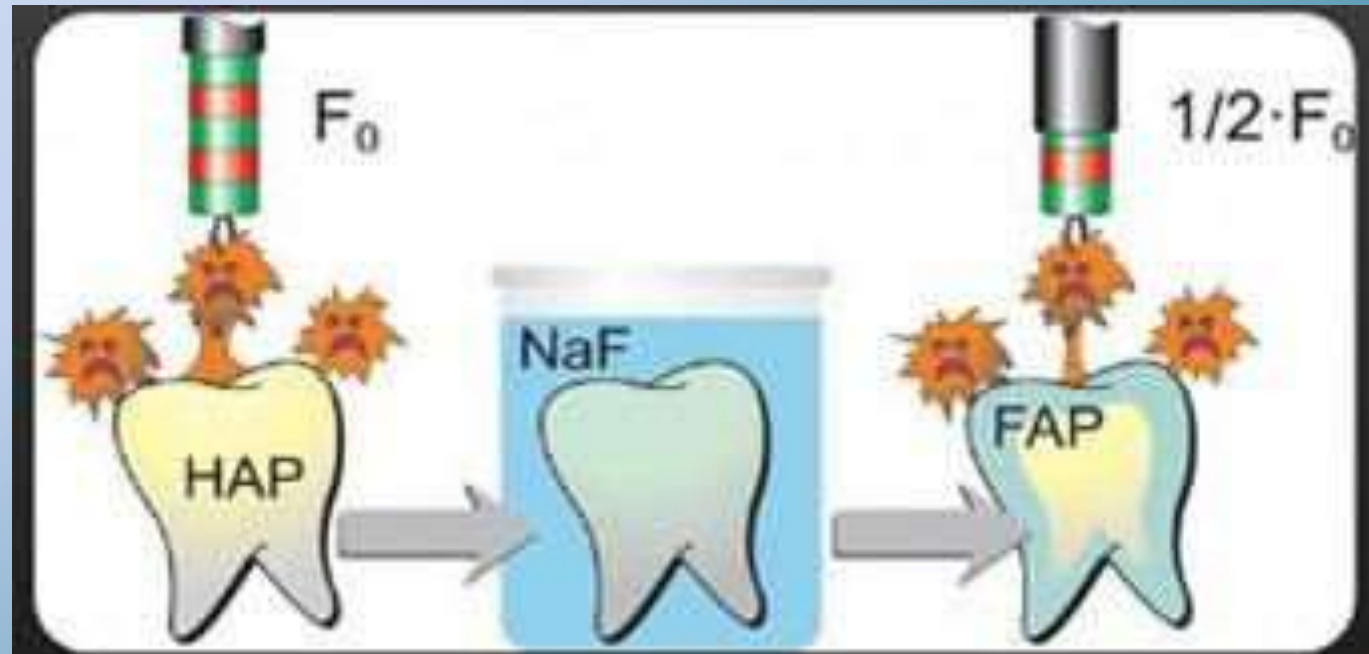


# Дефицијенција флуора узрокује настанак зубног каријеса

Флуор **инхибише ферментацију угљених хидрата у устима** под дејством **бактерија**, и то:

1. инхибицијом ензима неопходних за њихов раст и метаболизам
2. инхибицијом ензима гликолизе чиме смањује настанак млечне киселине што спречава деминерализација зубне глеђи

**Смањује адхеренцију бактерија** и може да **уклонити бактерије из хидроксиапатита**.





# Флуороза

- Велики ризик од негативних ефеката постоји код уноса од 14 mg/дан (могућ је код уноса од 6 mg/дан)
  - вишак унетог флуора се акумулира у костима, па се повећава густина костију и настају калцификати на мишићним припојима (егзостозе)
  - на **зубима** се појављују кречно беле мрље, које постају жућкасте или браон боје
- Органска једињења која садрже флуор показују изузетну **ТОКСИЧНОСТ**. Тако се натријумфлуороацетат користи у дератизацији

# Шта студент треба да зна

- структуру и функције витамина
- узроке настанка хиповитаминоза
- симптоме хиповитаминоза
- симптоме хипервитаминоза
- изворе витамина у храни
- узроке настанка поремећаја метаболизма олигоелемената

# Шта студент треба да зна

- кључни појмови
  - номенклатура витамина
  - класификација витамина
  - липосолубилни витамини
  - хидросолубилни витамини
  - хиповитаминозе
  - хипервитаминозе
  - недостатак и токсичност олигоелемената