

10. Imtiaz M, Rizwan MS, Xiong S, et al. Vanadium, recent advancements and research prospects: A review. *Environ Int* 2015, 80, 79-88.
11. Domingo JL. Vanadium: A Review of the Reproductive and Development Toxicity. *Reproductive Toxicology* 1996, 10, 175-182.
12. Košak U, Obreza A. Nikelj kot pomemben element v sledovih? *Farm Vestn* 2012, 63, 297-304.
13. Poonkothai M, Vijayavathi BS. Nickel as an essential element and a toxicant. *Int J Environ Sci* 2012, 1, 265-288.
14. Obreza A. Terapevtski pomen anorganskih borovih spojin in njihova toksičnost. *Farm Vestn* 2004, 55, 463-468.
15. Howe PD. A Review of Boron Effects in the Environment. *Biol Trace Elem Res* 1998, 66, 153-166.
16. Nielsen FH. Boron in Human and Animal Nutrition. *Plant Soil* 1997, 193, 199-208.
17. Nielsen FH. Evidence for the Nutritional Essentiality of Boron. *J Trace Elem Exp Med* 1996, 9, 215-229.
18. Fail PA, Chapin RE, Price CJ, Heindel JJ. General, Reproductive, Developmental, and Endocrine Toxicity of Boronated Compounds. *Reprod Toxicol* 1998, 12, 1-18.
19. Exley C. A biochemical cycle for aluminium? *J Inorg Biochem* 2003, 97, 1-7.
20. Domingo JL. Aluminum, physiology. v: *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, 2nd Edition, Academic Press, 2003.
21. Klöppel H, Fliedner A, Kördel W. Behaviour and ecotoxicology of aluminium in soil and water – review of the scientific literature. *Chemosphere* 1997, 35, 353-363.
22. Bajec MR, Pickering GJ. Astringency: mechanism and perception. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2008, 48, 858-875.
23. Klöppel H, Fliedner A, Kördel W. Behaviour and ecotoxicology of aluminium in soil and water – review of the scientific literature. *Chemosphere* 1997, 35, 353-363.
24. Darbre PD. Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *J Inorg Biochem* 2005, 99, 1912-1919.
25. Maton PN, Burton ME. Antacids Revisited: A Review of Their Clinical Pharmacology and Recommended Therapeutic Use. *Drugs* 1999, 57, 855-870.
26. Hrast M, Obreza A. Vloga silicijevih spojin v živih organizmih. *Farm Vestn* 2010, 61, 37-41.
27. Currie HA, Perry CC. Silica in plants: biological, biochemical and chemical studies. *Ann Bot* 2007, 100, 1383-1389.
28. Ma JF, Yamaji N. Functions and transport of silicon in plants. *Cell Mol Life Sci* 2008, 65, 3049-3057.
29. Carlisle EM. The nutritional essentiality of silicon. *Nutr Rev* 1982, 40, 193-198.
30. Carlisle EM. Silicon as a trace nutrient. *Sci Total Environ* 1988, 73, 95-106.
31. Obreza A. Germanij v prehranskih dopolnilih. *Farmakon* 2011, 36/37, 3-4.
32. Lukevics E, Ignatovics L. ³²Ge Biological activity of organogermanium compounds, v Gielen M, Tiekink ERT: *Metallotherapeutic drugs & metal-based diagnostic agents*, Wiley, 2005, 279-295.
33. Rosenberg E. Germanium: environmental occurrence, importance and speciation. *Rev Environ Sci Biotechnol* 2009, 8, 29-57.
34. Chase TA, Johns Cupp M, Tracy TS. Germanium, v Johns Cupp M, Tracy TS: *Dietary supplements; Toxicological and clinical pharmacology*, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2003, 197-207.
35. Van der Spoel JI, Stricker BH, Esseveld MR, et al. Dangers of dietary germanium supplements. *Lancet* 1990, 336, 117.

VITAMINI



VITAMIN A

Nastja Turk

1 SPLOŠNO O VITAMINU A

Vitamin A je lipidotopen vitamin, ki ga naše telo ne more samo sintetizirati, zato ga pridobimo s hrano. Ima pomembno vlogo pri ohranjanju vida. Pomanjkanje vitamina A ostaja najpomembnejši samostojni dejavnik tveganja za pojav slepote pri predšolskih otrocih v državah v razvoju. Vpliva na diferenciacijo epitelijskih celic, ima pomembno vlogo pri stimulaciji imunskega sistema in pri presnovi železa (1).

Nahaja se v hrani živalskega izvora kot predoblika vitamina A (predvsem retinol in retinil estri) oziroma v hrani rastlinskega izvora kot provitamin A karotenoidi. Izraz vitamin A vključuje skupino spojin, ki imajo kvalitativno enako biološko aktivnost kot retinol (slika 1) in provitamin A karotenoidi, ki so prekurzorji retinola v hrani (slika 2). Vsem spojinam je skupna monociklična osnova s petimi ogljik-ogljik dvojnimi vezmi in funkcionalno skupino na koncu acikličnega dela. Ker so strukturno podobne retinolu, jim pravimo retinoidi. Funkcionalna skupina na mestu 15 določa kemično reaktivnost retinoidov. Retinol se lahko oksidira do retinala in retinojske kisline ali za-

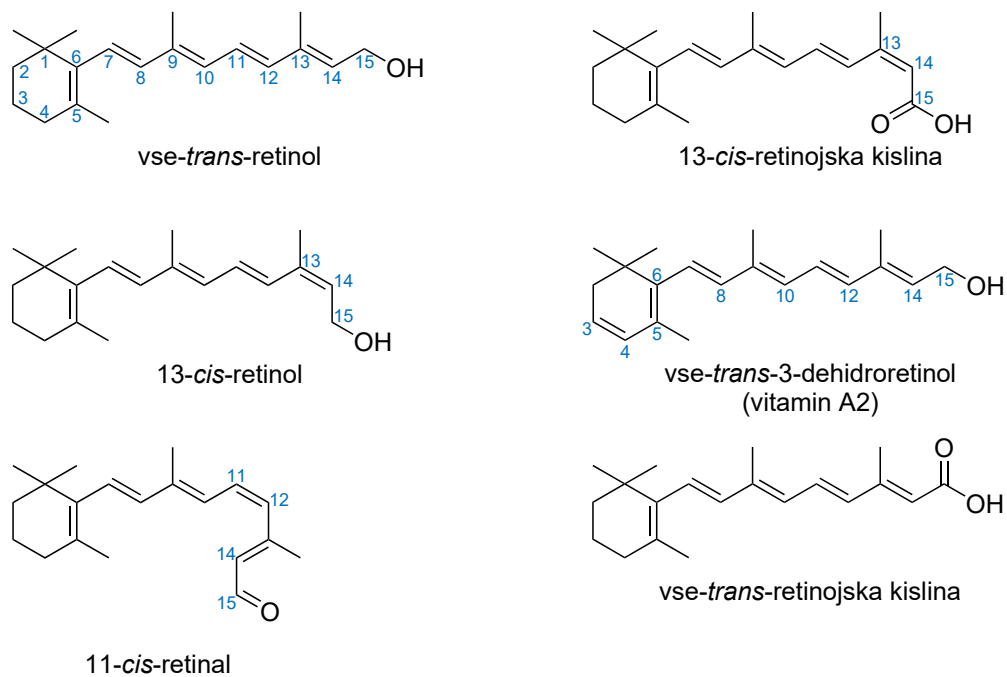


DOBRO JE VEDETI

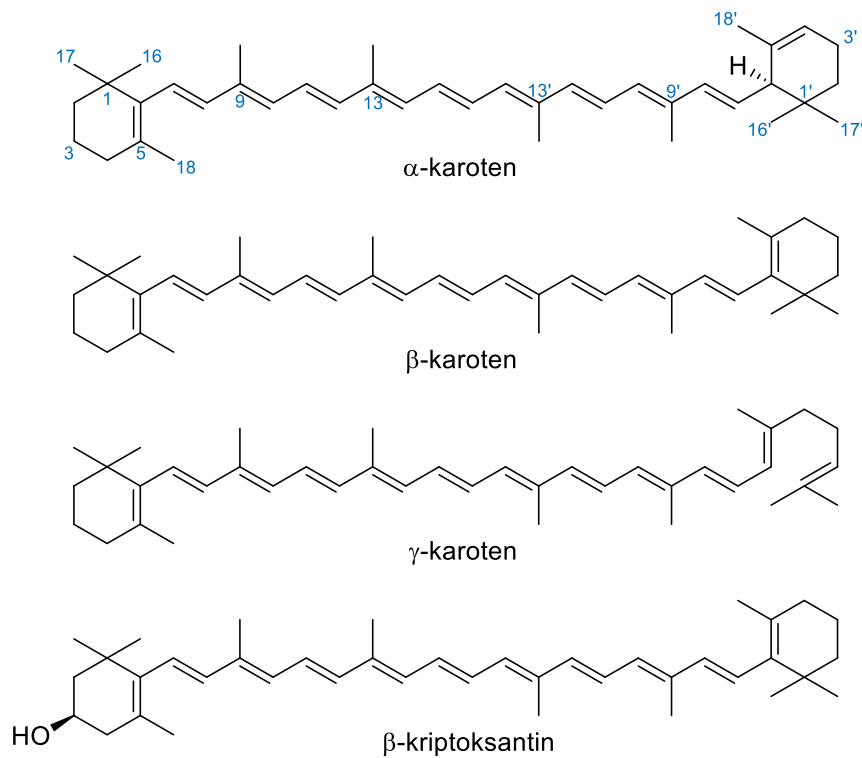
- ▶ Izraz vitamin A vključuje lipidotopne spojine, ki imajo kvalitativno enako biološko aktivnost kot retinol in provitamin A karotenoidi, ki so prekurzorji retinola v hrani.

estri z organsko kislino. Retinal se lahko oksidira do retinojske kisline ali reducira do retinola in retinojska kislina se lahko zaestri z organskimi alkoholi (1).

Biološko aktivnost spojin, ki imajo aktivnost vitamina A, izražamo z retinolnimi ekvivalenti (RE). 1 μg RE je enak 1 μg retinola. Razmerje karotenoid/retinol je definirano upoštevaje slabšo absorpcijo karotenoida in njegovo pretvorbo do retinola. EFSA (Evropska agencija za varnost hrane) je določila, da je 1 μg RE enak 1 μg retinola, 6 μg β -karotena in 12 μg drugih provitamin A karotenoidov (2, 3).



Slika 1: Strukture skupine vitamina A.



Slika 2: Strukture provitamin A karotenoidov.

2 VSEBNOSTI, PREHRANSKI VIRI, DNEVNE POTREBE

2.1 Priporočeni dnevni vnosi vitamina A glede na starost in spol

Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) je določila, da je ciljna koncentracija 20 μg retinola na g jeter in na tej osnovi določila povprečne potrebe. Pri oblikovanju teh vrednosti so upoštevali naslednje faktorje (2):

- razmerje med celokupnim retinolom v telesu in retinolom v jetrih je 1,25,
- masa jeter je 2,4 % mase telesa,
- katabolna stopnja retinola je 0,7 % na dan,
- učinkovitost shranjevanja zaužitega retinola je 50 %

- referenčna telesna masa v EU za moške je 68,1 kg in za ženske 58,5 kg.

Privzeli so koeficient variacije 15 % in določili populacijske referenčne vnose. Pri otrocih so upoštevali specifične referenčne vrednosti za maso, razmerje med maso jeter glede na maso celotnega telesa in korigirano katabolno stopnjo. Pri nosečnicah in doječih materah so upoštevali kopičenje retinola v maternici in plodu ter izločanje retinola v materino mleko (2). Podatki so povzeti v preglednici 1.

Preglednica 1: Povprečne potrebe vitamina A (AR) in populacijski referenčni vnosi vitamina A (PRI) v $\mu\text{g RE/dan}$ glede na starostno obdobje po priporočilih EFSA (1, 2).

Starostno obdobje	AR moški ($\mu\text{g RE/dan}$)	PRI moški ($\mu\text{g RE/dan}$)	AR ženske ($\mu\text{g RE/dan}$)	PRI ženske ($\mu\text{g RE/dan}$)
7–11 mesecev	190	250	190	250
1–3 leta	205	250	205	250
4–6 let	245	300	245	300
7–10 let	320	400	320	400
11–14 let	480	600	480	600
15–17 let	580	750	490	650
≥ 18	570	750	490	650
noseče ženske			540	700
doječe matere			1020	1300

2.2 Prehranski viri (vsebnost v različnih vrstah hrane)

Vitamin A je v naravi prisoten v različnih oblikah. Zelene, oranžne in rumene rastline sintetizirajo polizoprenoidne pigmente karotenoide, ki se metabolizirajo do retinoidov in imajo aktivnost vitamina A. Imenujemo jih provitamin A karotenoidi in mednje spadajo α -karoten, β -karoten, γ -karoten in β -kriptoksantin (slika 2). Kljub velikemu številu dvojnih vezi so v naravi karotenoidi skoraj izključno v vse-trans obliki. Provitamin A karotenoidi so tudi v izdelkih živalskega izvora, saj se nekatere živali hranijo z rastli-

nami, ki sintetizirajo te pigmente. V mleku, mesu in jajcih se vitamin A nahaja predvsem v obliki estra retinola z dolgoveržnimi maščobnimi kislinami (prevladuje retinil palmitat) (2, 3). Vsebnost vitamina A v posameznih živilih je prikazana v preglednici 2. Na sliki 3 je prikazanih deset živil, bogatih z vitaminom A, ter količina živila, s katero zadostimo priporočnemu dnevnemu vnosu (PDV).

Preglednica 2: Vsebnost vitamina A v 100 g nekaterih živilih (baza USDA) (4).

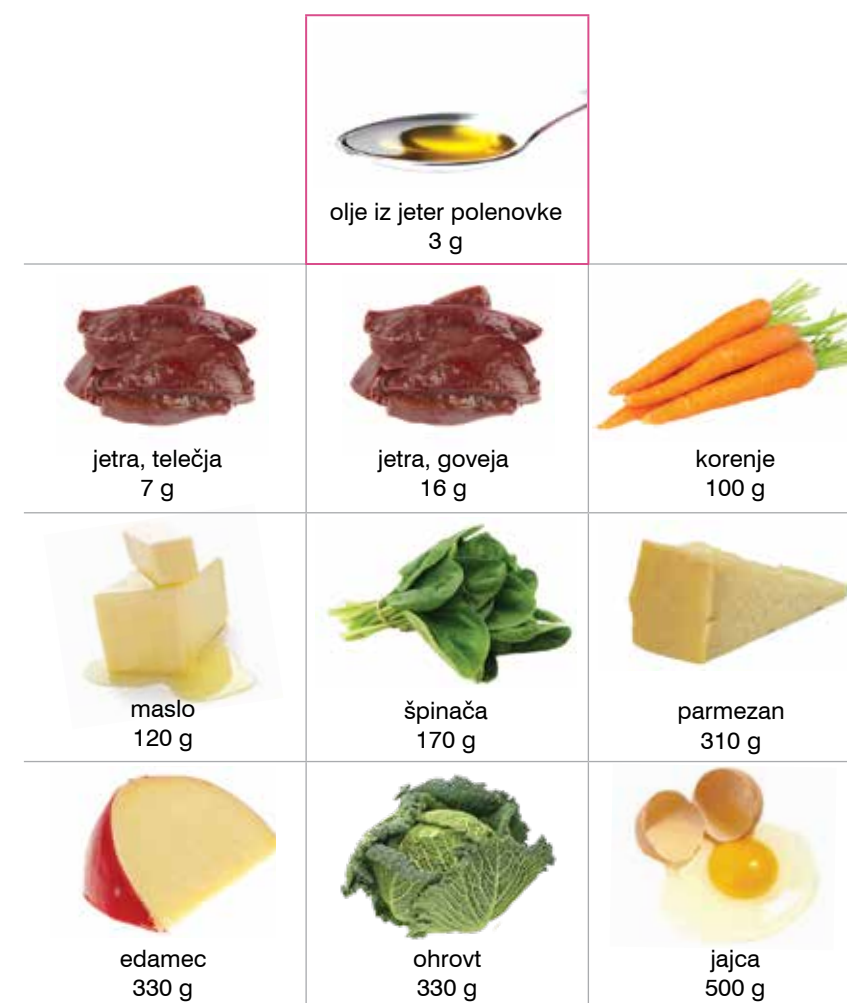
Vrsta hrane	Vsebnost vitamina A (µg RE/100 g živila)	PDV (%)	Masa živila za PDV (g)
olja iz jeter polenovke	30000	3750	3
jetra, telečja	11707	1463	7
jetra, goveja	4968	621	16
korenje	835	104	100
maslo	684	86	120
špinača	469	59	170
parmezan	262	33	310
edamec	243	30	330
ohrovt	241	30	330
jajca	160	20	500
rdeča paprika	157	20	510
ostriga	81	10	990
skuša	50	6	1600
klapavica	48	6	1700
brancin	46	6	1700
mleko 3,25 %	46	6	1700
paradižnik	42	5	1900
skuta	37	5	2200
jogurt 3,2 %	27	3	3000
solata, ledenka	25	3	3200
nektarine	17	2	4700
postrv	17	2	4700
pomaranče	11	1	7300
lignji	10	1	8000
piščanec pust	9	1	8900

PDV za vitamin A je 800 µg (5).

2.3 Vnos vitamina A

Po podatkih EFSA je povprečen vnos vitamina A glede na študijo, ki je vključevala 9 držav (Finska, Francija, Nemčija, Irska, Italija, Latvija, Nizozemska, Švedska in Anglija), naslednji: 409–651 µg RE/dan za otroke v starosti od 1 do 3 let, 607–889 µg RE/dan za otroke v starosti od 3 do 10 let, 597–1078 µg RE/dan za otroke v starosti od 10 do 18 let in 816–1498 µg RE/dan za odrasle. Pov-

prečni dnevni vnosi so malenkostno višji pri moških v primerjavi z ženskami, predvsem zaradi večje količine dnevno zaužite hrane. Pri otrocih od 1 do 3 let so glavni vir vitamina A predstavljali otroška hrana, sadje, zelenjava ter mleko in mlečni izdelki. Pri starejši populaciji pa so poleg sadja, zelenjave, mleka in mlečnih izdelkov, pomemben vir vitamina A tudi meso, mesni izdelki in rastlinske maščobe (2).



Slika 3: Deset živil, bogatih z vitaminom A, ter količina živila, s katero zadostimo priporočenim dnevnim vnosom (PDV).



DOBRO JE VEDETI

- Povprečna potreba po vitaminu A za zdravo odraslo osebo je 490 µg RE/dan (ženske) oziroma 570 µg RE/dan (moški).
- Jetra so glavni depo vitamina A v telesu, saj je v njih shranjenih 50–80 % celotne količine vitamina A v telesu.

3 ABSORPCIJA, PORAZDELITEV, METABOLIZEM IN IZLOČANJE VITAMINA A

3.1 Absorpcija vitamina A

Absorpcija retinil estrov iz črevesja je kar 75–100 %. V želodcu in lumnu tankega črevesja se retinil estri hidrolizirajo do retinola. Ta proces katalizirajo retinil ester hidrolaze v želodcu, pankreatične triglicerid lipaze in holesteril ester hidrolaze v lumnu črevesja ali retinil ester hidrolaze na površini celic črevesne sluznice (1). Retinol vstopa v enterocite s pasivno difuzijo in olajšano difuzijo s pomočjo prenašalnih proteinov. Prosti retinol se nato veže na specifične citoplazemske retinolzevoče proteine (angl. *Retinol-Binding Protein*, RBP), predvsem celične retinolzevoče proteine (angl. *Cellular Retinol-Binding protein*, CRBPI in CRBP II). CRBP II se nahaja v enterocitih v visokih koncentracijah in je zato odgovoren za absorpcijo retinola v črevesju (2, 3).

Karotenoidi se v hrani rastlinskega izvora nahajajo v obliki različnih kompleksov s proteini, polisaharidi, vlakninami in fenolnimi sestavinami, zato je oteženo že njihovo sproščanje iz kompleksov. To težavo izboljšamo s kuhanjem hrane. Prehod membrane enterocitov poteka s pasivno difuzijo in s pomoč-

3.2 Porazdelitev vitamina A

Hilomikroni v plazmi vežejo apolipoprotein C in E iz lipoproteinov visoke gostote. Lipaze hidrolizirajo nastali kompleks, da dobimo hilomikronske ostanke bogate z vitaminom A. Večji del hilomikronskih ostankov (okrog 70 %) z endocitozo privzamejo jetra. Če druge celice ne potrebujejo retinola, se ta v jetrih ponovno zaestri in shranjuje v ltovih celicah. Jetra so glavni depo vitamina A v telesu, saj je v njih shranjenih 50–80 % celotne količine vitamina A. Retinil estri pa se lahko shranjujejo tudi v adipocitih (15–20 %) (slika 4). Ko je potrebna mobilizacija vita-

3.3 Metabolizem vitamina A

Metabolizem vitamina A vključuje različne procese: esterifikacijo, konjugacijo, oksidacijo in izomerizacijo. Retinol se v večini tkiv zaestri predvsem s palmitinsko kislino do retinil palmitata. Konjugira se

jo lipidnih prenašalcev (npr. čistilni receptor, angl. *Scavenger Receptor B type 1*, SR-B1)(3). Absorpcija karotenoidov je zelo spremenljiva (5–65 %). Okrog 40 % provitamin A karotenoidov se absorbira nespremenjenih skozi membrane enterocitov, preostalih 60 % v enterocitih cepijo β -karoten oksigenaze (angl. *β -carotene oxygenase*, BCO) do retinala, retinaldehid reduktaze pa reducirajo retinal do retinola. Retinol (tako iz retinil estrov kot iz karotenoidov) se nato zaestri z dolgoveržnimi maščobnimi kislinami, predvsem s palmitinsko kislino. Retinil estri in absorbirani karotenoidi skupaj z maščobami (holesterol, estri holesterola in trigliceridi) tvorijo novonastale hilomikrone, ki se z limfnim sistemom prenesejo do jeter in nato v plazmo (slika 4)(1, 6). Manjši del absorbiranega retinola se izloči nespremenjen neposredno v portalno cirkulacijo. Absorpcijo vitamina A močno izboljša prisotnost maščob v hrani. Maščobe namreč stimulirajo encime, ki so odgovorni za hidrolizo retinil estrov, pospešujejo tvorbo micelov, ki omogočajo topnost retinola in karotenoidov, in povečajo tvorbo hilomikronov (2, 3).

mina A, se retinil estri hidrolizirajo do retinola, ki se vezan na retinolzevoči protein RBP4 izloča v plazmo. Tarčni organi so predvsem oči, koža, kosti in reproduktivni organi, ki večji del na RBP4 vezanega retinola privzamejo s pomočjo specifičnega receptorja za RBP4, ki se nahaja na površini teh celic. Del absorpcije v tarčna tkiva (25–33 %) pa poteka direktno s hidrolizo retinil estrov na hilomikronskih ostankih. Poleg tega so v plazmi prisotne tudi manjše koncentracije vse-*trans* retinojske kisline, ki je vezana na albumin in se lahko absorbira v tkiva (2, 6, 7).

predvsem do glukuronida, v manjši meri pa pride do fosforilacije. Retinol se lahko reverzibilno oksidira do retinala in ta naprej ireverzibilno do retinojske kisline. Izomerizacija je pomembna predvsem pri

vidnem ciklu, ko pride do pretvorbe 11-*cis*-retinala v vse-*trans*-retinal. Retinojska kislina se lahko glukuronira do retinil β -glukuronida ali oksidira. Nastajajo različni oksidativni produkti, ki se nato konjugirajo z glukuronsko kislino, tavrinom in drugimi polarnimi molekulami (2, 3).

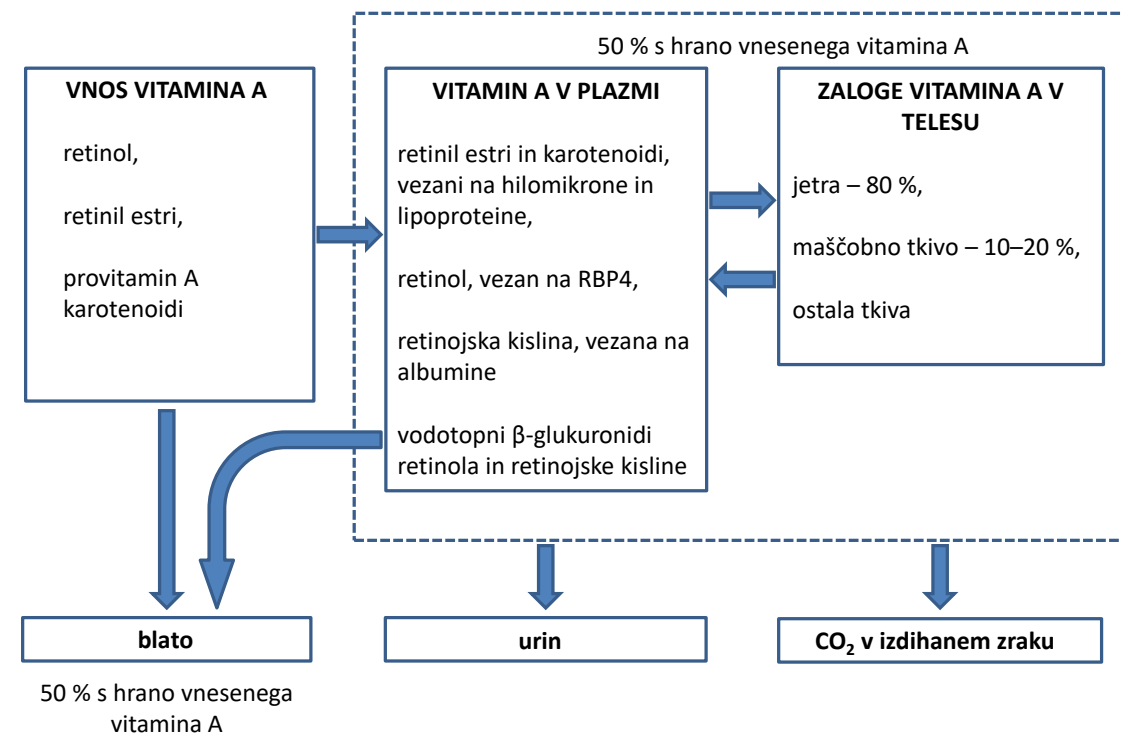
3.4 Izločanje vitamina A

Metaboliti, ki imajo ohranjeno verigo ogljikovih atomov, se izločajo z blatom, kratko verižni, oksidirani in konjugirani produkti pa skozi ledvice (slika 4). Količina metabolitov vitamina A se bo izločila po eni ali drugi poti je odvisno od vnosa vitamina A in zalog v jetrih. Ko je vnos vitamina A velik, je lahko količina metabolitov v blatu dvakrat večja kot v urinu (3).



DOBRO JE VEDETI

- ▶ Hipovitaminoza A je v razvitem svetu zelo redka, predstavlja pa velik problem v državah JV Azije in Afrike, kjer ostaja glavni samostojni vzrok otroške slepote.
- ▶ Lastnosti retinoidov v klinični praksi izkoriščamo za terapijo različnih kožnih bolezni, kot so: akne, psoriaza in nekatera rakava obolenja kože.
- ▶ Samo dva znaka nedvoumno kažeta na pomanjkanje vitamina A: niktalopija in kseroftalmija.



Slika 4: Usoda vitamina A v organizmu (2).

4 FIZIOLOŠKA VLOGA VITAMINA A

Vitamin A je izjemno pomemben za vid. V vidnem ciklu 11-*cis* retinal služi kot fotosenzitivni kromofor vidnih pigmentov v fotoreceptorjih retine, tj. paličnicah in čepnicah. Paličnice vsebujejo pigment rodopsin, to je protein opsin, vezan na 11-*cis* retinal. Vidni cikel se začne z absorpcijo fotona svetlobe, ki povzroči hitro izomerizacijo 11-*cis* retinala do vse-*trans* retinala in tvorbe živčnih impulzov do vidnega korteksa v možganih (3, 8).

Vitamin A deluje tudi kot hormon. Za sistemski učinek je odgovorna retinojska kislina, ki vpliva na celično diferenciacijo analogno kot steroidni hormoni – se veže na jedrni kromatin in regulira transkripcijske procese. Retinojska kislina se veže na dve skupini jedrnih receptorjev: receptorji za retinojsko kislino (angl. *Retinoic Acid Receptor*, RAR) in retinoid X receptorji (angl. *Retinoid X Receptor*, RXR). Oboji spadajo v superdružino steroidnih receptorjev, enako kot receptorji za steroidne hormone, ščitnične hormone in kalcitriol. Nastali kompleksi se nato vežejo na specifične sekvence DNA, imenovane odzivni elementi za retinojsko kislino (angl. *Retinoic Acid-Response Element*, RARE), in aktivirajo transkripcijo tarčnega gena (3, 8). Retinojska kislina se lahko veže tudi na receptor aktivacije proliferacije peroksisoma (angl. *Peroksisome Proliferator-Activated Receptor*, PPAR). Aktivacija PPAR inducira ekspresijo genov, ki vplivajo na homeostazo lipidov in glukoze, kar se kaže v povečanem učinku inzulina (3, 9).

Glavna sistemska funkcija vitamina A je vpliv na diferenciacijo epitelijskih celic. Ob pomanjkanju vitamina A se celice, ki izločajo mukus, nadomestijo s celicami, ki proizvajajo keratin, in to zlasti v očesni roženici, traheji in koži. Retinojska kislina sinergistično s tiroidnim hormonom (T_3) stimulira proizvodnjo rastnih hormonov v celicah hipofize (3).

Vitamin A ima tudi pomembno vlogo pri stimulaciji imunskega sistema, saj inducira primarni imunski odziv, izboljša spominski odziv in pospešuje tvorbo zrelih limfocitov B. Vse to z vezavo na RAR-RXR in vpliva na ekspresijo genov, ki vplivajo na imunski odziv (3, 9).



DOBRO JE VEDETI

- ▶ Pri kronični hipervitaminozi A so prve spremembe opazne na koži in sluznicah. Najprej se pojavljajo suha usta, suha nosna sluznica, sledijo suhe oči in konjunktivitis. Koža postane suha, srbeča in se lušči, pojavljajo se dermatitisi, alopecija in lomljivi nohti. Zaradi povečanega intrakranialnega tlaka se pojavljajo glavobol, navzea in bruhanje.

Študije na živalih so pokazale, da je vitamin A potreben za normalno reprodukcijo, saj lahko vpliva na spermatogenezo pri samcih in sprožitev splavov pri samicah. Ti učinki so posledica poškodb pri celični diferenciaciji in/ali hormonskega neravnovesja. Retinoidi igrajo pomembno vlogo pri morfogenezi, saj odločilno vplivajo na diferenciacijo.

Tako premajhen kot prevelik vnos vitamina A pri živalih zmanjša mineralno kostno gostoto, kar pa za človeka še ni potrjeno. Retinoidi naj bi uravnavali fenotipsko ekspresijo osteoklastov, ki jih je ob pomanjkanju vitamina A manj. Posledično pride do prekomerne tvorbe nove kostnine s strani osteoblastov in zmanjšane razgradnje glikozaminoglikanov (3).

V procesu hematopoeze vitamin A pospešuje mobilizacijo in transport železa iz zalog in izboljša biološko uporabnost nehemskega železa. Poveča aktivnost ceruloplazmina, proteina, ki prenaša baker, in ima feroksidazno aktivnost ter je pomemben za absorpcijo železa v jetrih. Vse-*trans* retinol inducira diferenciacijo in proliferacijo pluripotentnih hematopoetskih celic. To nakazuje, da se anemija, kot posledica pomanjkanja vitamina A, začne z motnjo v eritropoezi in stopnjuje z motnjo v metabolizmu železa. Retinoidi so vključeni tudi pri diferenciaciji mieloidnih celic v nevtrofilce v kostnem mozgu, kjer prevladuje RAR α in je zato najpomembnejša vloga vse-*trans* retinojske kisline (3).

Večje količine vitamina A kot v plazmi lahko najdemo v koži, predvsem v podkožju in tudi v usnjici in

vrhnjici. Vitamin A omogoča končno diferenciacijo keratinocitov in lasnih foliklov (3).

5 KLINIČNA RABA

Ker se vitamin A kopiči v jetrih v večjih količinah, lahko dokazano hipovitaminozo A zdravimo z uporabo relativno visokih odmerkov, ki jih apliciramo le nekajkrat (običajno 3x). Peroralna aplikacija je enako učinkovita kot parenteralna. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije se najpogosteje aplicira tri visoke odmerke vitamina A (tudi do 200 mg RE) prvi dan, drugi dan in po treh tednih. Edini neželeni učinki takega odmerjanja so prehodni glavobol, navzea, bruhanje in driska. Tem neželenim učinkom se lahko izognemo z uporabe nižjih odmerkov vitamina A, ki jih moramo uporabljati tedensko ali celo dnevno (1x dnevno PDV ali 1x tedensko 7x PDV) daljše obdobje. Visoki odmerki niso primerni za nosečnice zaradi tveganja za teratogene učinke. V Evropi in ostalih razvitih državah s hrano dosegamo zadostne količine vitamin A, v manj razvitih državah (predvsem JV Aziji in Afriki) pa je hipovitaminoza A še velik problem (3).

Aktivna okužba spremeni absorpcijo in porazdelitev vitamina A tako, da plazemske koncentracije retinola pri okužbah z malarijo, noricami, ošpicami, respiratornih okužbah ali driski izrazito padejo. Akutne okužbe tudi povečajo izločanje retinola in RBP4 z urinom. Dodatek vitamina A lahko v teh primerih zmanjša obolevnost in smrtnost (3).

Glavna vloga vitamina A je diferenciacija epitelijskih celic, zato je razumljivo, da je učinkovit pri različnih kožnih obolenjih. V klinični praksi se uporabljajo različni sintezni derivati retinola, kot so tretinoin, iso-

6 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI

Med zdravljenjem z retinoidi lahko uživanje vitamina A (tudi prehranskih dopolnil) privede do hipervitaminoze A. Sočasna uporaba retinoidov in tetraciklinov privede do seštevanja neželenega učinka poveča-



DOBRO JE VEDETI

- ▶ Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) je za živila, ki so dober vir vitamina A, odobrila uporabo naslednjih trditev: ima vlogo pri presnovi železa, prispeva k ohranjanju zdravih sluznic, prispeva k ohranjanju zdrave kože, ima vlogo pri ohranjanju vida, ima vlogo pri delovanju imunskega sistema in ima vlogo pri specializaciji celic.

tretinoin, alitretinoin, acitretin, metoksalen, beksaroten in adapalen. Pri terapiji aken (lat. *Acne vulgaris*) zmanjšajo izločanje sebuma, zmanjšajo bakterijsko okužbo in omejijo vnetni proces. Retinoidi so učinkoviti tudi pri nekaterih rakavih spremembah na koži. Povzročijo hitro zmanjšanje incidence novih nemelanomskih rakavih sprememb kože pri pacientih z visokim tveganjem. Retinoidna terapija privede do regresije kožnih metastaz malignega melanoma in kožnega limfoma T-celic. Vse-*trans* retinojska kislina ščiti pred fotostaranjem kože. Pri terapiji psoriazе retinoidi tanjšajo zaroženo plast (lat. *stratum corneum*), zmanjšajo proliferacijo keratinocitov in zmanjšajo vnetje. Njihova glavna omejitev je teratogenost, zato so kontraindicirani v nosečnosti, pri ženskah v rodni dobi brez kontracepcije in doječih materah (3, 10).

nja intrakranialnega tlaka. Holestiramin, mineralna olja in neomicin zmanjšajo absorpcijo vitamina A. Orlistat (indikacija: debelost) zmanjša absorpcijo β -karotena, nima pa dokazanega vpliva na absorp-

cijo retinola. V teh primerih svetujemo uporabo β -karotena vsaj dve uri pred ali po orlistatu. Peroralni kontraceptivi povečajo serumske koncentracije vita-

mina A. Sočana uporaba z varfarinom ali acenokumarolom poveča tveganje za krvavitve (11, 12, 13).

7 POMANJKANJE IN PREKOMERNI VNOS

7.1 Pomanjkanje vitamina A

Pri človeku so tkivne rezerve retinoidov dovolj velike, da vzdržujejo potrebe pri pomanjkanju. Hipovitaminoza se začne kazati, ko je koncentracija retinola v plazmi manjša od 20 $\mu\text{g/dL}$ (0,07 μM) oziroma koncentracija retinoidov v jetrnem tkivu manjša od 20 $\mu\text{g/g}$ (0,07 $\mu\text{mol/g}$). Pomanjkanje vitamina A je lahko posledica podhranjenosti, predvsem ko gre za hrano z nizko vsebnostjo beljakovin. Beljakovine so pomembne tudi za sintezo transportnih proteinov za retinol in zato njihovo pomanjkanje pomeni ne samo slabšo absorpcijo vitamina A, ampak tudi oviran transport in delovanje v tarčnih organih. Primarno pomanjkanje povzroči hrana z izjemno malo rumene in zelene zelenjave ter sadja in jeter. Sekundarno pomanjkanje je lahko posledica kroničnega poslabšanja absorpcije maščob. To lahko povzročajo bolezni, ki ovirajo izločanje pankreatičnih encimov (npr. pankreatitis, cistična fibroza, pomanjkanje selena) ali žolčnih kislin (npr. atrezija žolča) ali dieta z izjemno majhno vsebnostjo maščob. Tudi kronično izpostavljanje oksidantom, kot je npr. benzopiren iz cigaretne dima, lahko izčrpa vire vitamina A v telesu. Pomembno je še pomanjkanje cinka, saj le ta vpliva na absorpcijo, transport in metabolizem vitamina A (3, 13, 14).

Tkiva, ki hitro proliferirajo, so bolj občutljiva na pomanjkanje vitamina A. Znaki so zelo različni (3, 10):

7.2 Prekomerni vnos vitamina A

Hipervitaminoza A je zelo redka. Pet vidikov metabolizma vitamina A preprečuje hipervitaminozo (3, 13):

1. relativno neučinkovita pretvorba provitamin A karotenoidov v črevesju,
2. ireverzibilna oksidacija do retinojske kisline, ki se hitro katabolizira in izloči,

- splošni: izguba apetita, zastoj rasti, suhe in keratinizirajoče membrane, infekcije;
- oko: suha sluznica, razjede, kseroza roženice in beločnice, nočna slepota;
- koža: groba in luskasta koža, grobi lasje;
- mišice: mišična oslabelost;
- skelet: prekomerna razrast periosteuma, zožitev lobanjske votline in hrbtenjače;
- prebavni trakt: zmanjšano izločanje sluzi, spremembe epitela, driska;
- urogenitalni trakt: aspermatogeneza, degeneracija mod, splav, resorpcija zarodka, nenormalne spremembe zarodka, sečni kamni, spremembe epitela;
- živčni sistem: povečan pritisk cerebrospinalne tekočine, ataksija;
- respiratorni trakt: zmanjšano izločanje mukusa, sprememba epitela, zmanjšana elastičnost tkiva.

Samo dva znaka nedvoumno kažeta na pomanjkanje vitamina A:

- niktalopija – motnja adaptacije retine v temi (nočna slepota) in
- kseroftalmija – trajne morfološke spremembe sprednjega dela očesa. Najprej pride do izsušitve veznice (lat. *xerosis conjunctivae*), nato se na beločnici pojavijo penasti odložki (Bitotove pege), končno pa pride še do erozije in zmehčanja roženice (kseromalacija).

3. presečna sposobnost CRBP za vezavo retinola,
 4. velika sposobnost shranjevanja vitamina A v jetrih,
 5. pospešen katabolizem retinojske kisline.
- Akutna toksičnost se kljub temu lahko pojavi pri izredno visokih enkratnih odmerkih (>200 mg RE za

odrasle in >100 mg RE za otroke) ali pri večmesečnem uživanju povečanih odmerkov >30 mg RE/dan. Znaki akutne zastrupitve so navzea, bruhanje, znaki povečanega intrakranialnega tlaka (glavobol, vrtočlavlava, zamegljen in dvojni vid), mišična neusklajenost, razdražljivost, zaspanost, izguba apetita in srbenje in luščenje kože.

Kronična hipervitaminoza A se običajno pojavi pri dolgotrajni izpostavitvi večjim odmerkom vitamina A (>3,75 mg RE za otroke in >9,9 mg RE za odrasle). Prve spremembe so opazne na koži in sluznicah. Najprej se pojavljajo suha usta, suha nosna sluznica, sledijo suhe oči in konjunktivitisi. Koža postane suha, srbeča in se lušči, pojavljajo se dermatitisi, alopecija in lomljivi nohti. Zaradi povečanega intrakranialnega tlaka se pojavljajo glavobol, navzea in bruhanje. Pri dojenčkih se pojavlja izboklina na temenu in bruhanje. Hipervitaminoza A lahko zmanjša

mineralno kostno gostoto in poveča tveganje za zlome že pri vnosu 1500 $\mu\text{g RE/dan}$. Retinoidi so teratogeni, zato povečane količine povzročajo anomalije ploda. Posebej kritično je prvo tromesečje. Ker se večina retinola shranjuje v jetrih, lahko velike količine zaužitih retinoidov povzročajo deformacijo jeter, fibrozo in cirozo jeter (3, 10, 13).

Zaradi možnih neželenih učinkov dolgotrajnega vnosa retinoidov so bile oblikovane zgornje sprejemljive meje vnosa vitamina A, ki so prikazane v preglednici 3.

Po drugi strani karotenoidi tudi v visokih odmerkih (nad 30 mg) niso toksični. V teh primerih pride do akumulacije in rumenega obarvanja kože. To reverzibilno stanje imenujemo karotenodermija, ki ni škodljiva in izzveni, ko se količina karotenoida normalizira (3, 10, 13).

Preglednica 3: Zgornje sprejemljive meje vnosa vitamina A (EFSA) (15).

Starost (leta)	UL ($\mu\text{g RE/dan}$)
1–3	800
4–6	1100
7–10	1500
11–14	2000
15–17	2600
odrasli, noseče ženske, doječe matere	3000

UL – zgornje sprejemljive meje vnosa (angl. *tolerable upper level*)

8 ZAKLJUČEK

Evropska agencija za varnost hrane je za živila, ki so dober vir vitamina A, odobrila uporabo naslednjih trditev: ima vlogo pri presnovi železa, prispeva k ohranjanju zdravih sluznic, prispeva k ohranjanju zdrave kože, ima vlogo pri ohranjanju vida, ima vlogo pri delovanju imunskega sistema in ima vlogo pri specializaciji celic. To so torej glavne vloge vitamini-

na A v našem telesu (16). Če je hipovitaminoza A v razvitem svetu praktično odpravljena, je to še vedno problem v manj razvitih državah (predvsem JV Aziji in Afriki) in ostaja najpomembnejši samostojni dejavnik tveganja za pojav slepote pri predšolskih otrocih v državah v razvoju.

9 LITERATURA

1. Overview on Dietary Reference Values for the EU population as derived by the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/DRV_Summary_tables_jan_17.pdf. Dostopano november 2018.
2. Scientific opinion on Dietary Reference Values for vitamin A. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), European Food Safety Authority (EFSA), EFSA Journal 2015; 13(3): 4028.
3. Combs GF, McClung JP. THE VITAMINS: fundamental aspects in nutrition and health. 5th ed. Elsevier 2017; 110-158.
4. USDA Food Composition Database; URL: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>. Datum dostopa: 21.3.2019.
5. UREDBA (EU) št. 1169/2011 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA z dne 25. oktobra 2011 o zagotavljanju informacij o živilih potrošnikom. (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1169&from=SL>).
6. Reboul E. Absorption of vitamin A and Carotenoids by Enterocyte: Focus on Transport Proteins. *Nutrients*. 2013; 5: 3563-3581.
7. Herschel Conaway H, Hennin P, Lerner UH. Vitamina A Metabolism, Action, and Role in Skeletal Homeostasis. *Endocrine Reviews*. 2013; 34 (6): 766-797.
8. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gillman's pharmacological basis of therapeutics 12th Ed. 1795-1812.
9. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the immune System. *J Clin Med*. 2018; 7 (9): 258.
10. Vovk T, Obreza A. PREHRANSKA DOPOLNILA I in II. Ljubljana, Fakulteta za farmacijo, 2009; 124-129.
11. Baxter K, Preston CL. Stockley's Drug Interactions 10th edition. 2013; 85, 1299-1300, 1447-1448.
12. Žakelj S. Interakcije dermatoterapevtikov z drugimi zdravili. *Farm Vest*. 2006; 57: 122-125.
13. Lexicomp baza podatkov. Dostopano november 2018: <https://online.lexi.com>.
14. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 191-201.
15. Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. SCF/CS/NUT/UPPLEV/11 Final, 2000.
16. Evropska komisija: Seznam dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih. URL: <http://ec.europa.eu/nuhclaims/>. Datum dostopa: 22.3.2019. Uredba (EU) št. 432/2012 z dne 16. maja 2012 o seznamu dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih, razen trditev, ki se nanašajo na zmanjšanje tveganja za nastanek bolezni ter na razvoj in zdravje otrok.

