

Utjecaj vitamina D na sintezu serotonina

Markota, Marcela

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:458093>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
PRIRODOSLOVNO MATEMATIČKI FAKULTET
ODJEL ZA KEMIJU

Marcela Markota

UTJECAJ VITAMINA D NA SINTEZU SEROTONINA

Završni rad

Split, rujan 2024.

IZJAVA

Ovaj rad izrađen na Prirodoslovno-matematičkom fakultet u Splitu, pod vodstvom doc. dr. sc. Barbare Soldo, predan je na ocjenu Odjelu za kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnice Biologije i kemije.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Splitu

Završni rad

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za kemiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

UTJECAJ VITAMINA D NA SINTEZU SEROTONINA

Marcela Markota

Vitamin D važna je biomolekula koja sudjeluje u održavanju homeostaze organizma. Zbog mogućnosti tijela da ga samostalno sintetizira pomoću sunčevih zraka, vrlo je dostupan, a dalje se aktivira oksidacijom u jetri i bubrezima. Vitamin D ima regulacijsku ulogu u sintezi serotonina. On može aktivirati ili potisnuti transkripciju gena za triptofan hidroksilazu, enzim koji sudjeluje u prvom koraku sinteze serotonina. Osim navedenog enzima za sintezu serotonina potrebna je i aminokiselina triptofan koja se u tijelo unosi prehranom. Serotonin ima ulogu neurotransmitera, biokemijskog glasnika i regulatora u organizmu. Nedostatne koncentracije vitamina D i serotonina u krvi mogu prouzrokovati bolesti koštanog, neurološkog, imunološkog i kardiovaskularnog sustava.

Ključne riječi: vitamin D, regulacijska uloga, serotonin, triptofan hidroksilaza, triptofan

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovnog-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

Rad sadrži: 23 stranice, 10 slika i 30 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Mentor: doc. dr. sc. Barbara Soldo

Ocjenjivači: doc. dr. sc. Barbara Soldo

doc. dr. sc. Marina Kranjac

doc. dr. sc. Andrea Paut

Basic documentation card

University of Split

Bachelor thesis

Faculty of Science

Department of Chemistry

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

EFFECT OF VITAMIN D ON SEROTONIN SYNTHESIS

Marcela Markota

Vitamin D is an important biomolecule that participates in maintaining the homeostasis of an organism. Due to the ability of the human body to synthesize it independently using sunlight, it is very available, and is further activated takes by oxidation in the liver and kidneys. Vitamin D has a regulatory role in the synthesis of serotonin. It can activate or suppress the transcription of the gene for the enzyme tryptophan hydroxylase, an enzyme involved in the first step of serotonin synthesis. In addition to the enzyme mentioned, the amino acid tryptophan is also required for the synthesis of serotonin, which is ingested with food.. Serotonin plays the role of a neurotransmitter, biochemical messenger and regulator in the body. A deficiency of vitamin D and serotonin in blood can cause various diseases of the bone, neurological, immune and cardiovascular systems.

Keywords: vitamin D, regulatory role, serotonin, tryptophan hydroxylase, tryptophan

Thesis deposited in the library of the Faculty of Science, University of Split.

Thesis consists of: 23 pages, 10 figures, 30 references. Original language: Croatian

Mentor: Barbara Soldo Assistant Professor, Ph.D.

Reviewers: Barbara Soldo Assistant Professor, Ph.D.

Marina Kranjac Assistant Professor, Ph.D.

Andrea Paut Assistant Professor, Ph.D.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. RAZRADA TEME	2
2.1. Vitamin D	2
2.1.1. Struktura	2
2.1.2. Fizikalna i kemijska svojstva	3
2.1.2.1. Vitamin D ₂	3
2.1.2.2. Vitamin D ₃	4
2.1.3. Sinteza	5
2.1.4. Receptor vitamina D.....	6
2.1.5. Biološka važnost vitamina D	7
2.1.5.1. Koštani sustav.....	7
2.1.5.2. Kardiovaskularni sustav.....	7
2.1.5.3. Imunološki sustav	8
2.1.5.4. Probavni sustav.....	9
2.1.5.5. Živčani sustav.....	9
2.1.6. Serotonin.....	10
2.1.7. Sinteza serotonina	11
2.1.8. Utjecaj vitamina D na sintezu serotonina	13
2.1.9. Izloženost nižim koncentracijama serotonina i vitamina D.....	15
2.1.10. Psihički poremećaji	17
2.1.10.1. Poremećaji autističnog spektra (ASD).....	17
2.1.10.2. Poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD)	17
2.1.10.3. Bipolarni poremećaj.....	18
2.1.10.4. Anksiozni i depresivni poremećaj	18
3. ZAKLJUČAK	20
4. LITERATURA	21

1. UVOD

Vitamini su organski spojevi važni u regulaciji mnogih bioloških procesa koji se odvijaju u ljudskim, životinjskim i biljnim organizmima. Zbog nemogućnosti ljudskog tijela da sintetizira vitamine, uzimaju se prehranom ili raznim dodacima. Vitamin D nije osobito prisutan u velikom broju namirnica te je rijedak slučaj vitamina koje ljudsko tijelo većinom samostalno proizvodi pomoću djelovanja ultraljubičastih zraka koje potiču njegovu sintezu kada dođu u kontakt s kožom. Neke od namirnica u kojima možemo pronaći vitamin D su: riblja ulja, tuna, srdela, skuša, bakalar i druge vrste riba, neke vrste gljiva i žumanjak jajeta.

Vitamin D₂, koji unosimo prehranom i D₃, koji sintetiziramo pomoću sunčeve svjetlosti, inaktivni su oblici vitamina D i njihova aktivacija odvija se u jetri i bubrezima. Takav aktivirani oblik vitamina D ima važan utjecaj na biološki sustav. Jedna od važnijih bioloških značajki vitamina D je održavanje homeostaze kalcija i fosfora čime utječe ponajviše na koštani sustav, ali i na probavni sustav. Vitamin D ima značajan utjecaj i u regulaciji transkripcije pojedinih gena te time utječe na imunološki, kardiovaskularni i neurološki sustav [1,2,3]. Važan je i u regulaciji transkripcije gena koji su odgovorni za stvaranje enzima triptofan hidroksilaze, koji sudjeluje u sintezi serotonina. Vitamin D može aktivirati ili potisnuti transkripciju gena za triptofan hidroksilazu (TPH) čime utječe na razine koncentracije serotonina u mozgu i perifernim tkivima [4]. Serotonin ima važnu ulogu u našem organizmu, djeluje kao neurotransmiter u našem neurološkom sustavu. Utječe na regulaciju sna, stanje uzbuđenja, seksualno ponašanje i drugo. Smanjene koncentracije serotonina uzrokuju poremećaje kao što su depresija, opsesivno-kompulzivni poremećaj, fobije, posttraumatski stresni poremećaj, epilepsija i generalizirani anksiozni poremećaj [5].

Novija istraživanja dokazuju da povišene razine melanina i povećana potrošnja krema za sunčanje koje štite od UVB zraka smanjuju koncentracije vitamina D u krvi kod ljudi [6]. Smatra se da je ovo i jedan od uzoraka smanjene koncentracije serotonina u krvi, zajedno sa konzumacijom hrane lošije kvalitete, smanjenom aktivnosti i lošim međuljudskim odnosima [4,5,6]

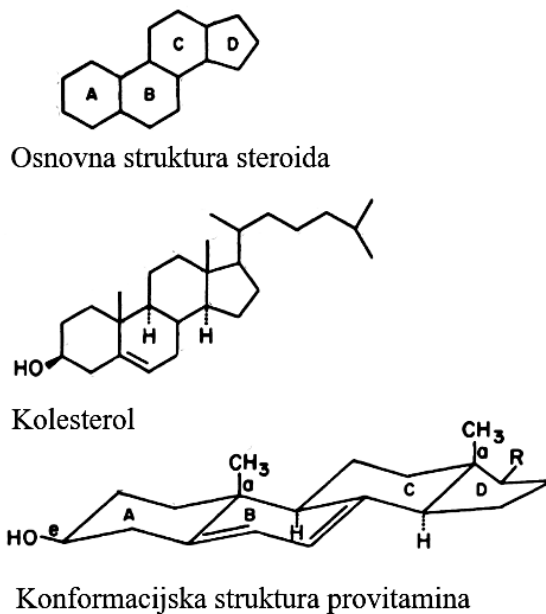
Cilj ovog rada je proučiti literaturne podatke o utjecaju vitamina D na sintezu serotonina te predstaviti moguće posljedice smanjene koncentracije serotonina. U radu će također biti riječi o vitaminu D i njegovoj biološkoj važnosti za organizam. Ovaj rad doprinijeti će boljem razumijevanju uloge vitamina D te važnosti njegove suplementacije.

2. RAZRADA TEME

2.1. Vitamin D

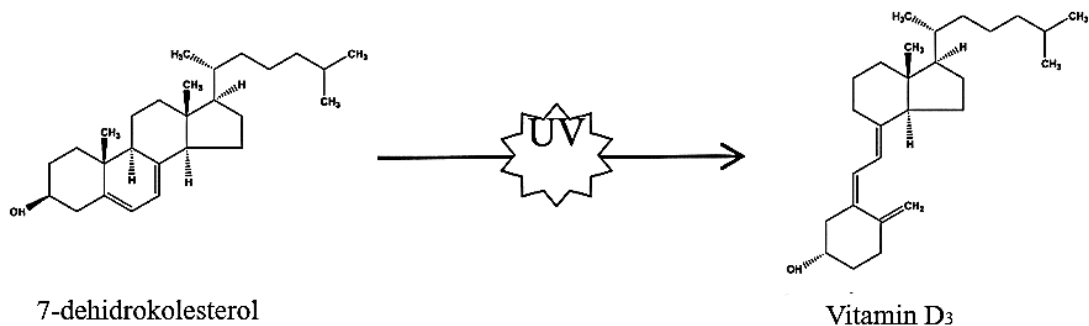
2.1.1. Struktura

Vitamin D, također se naziva i „vitaminom sunca“ jer su za njegovu aktivaciju potrebne ultraljubičaste zrake. Interes znanstvenika za vitaminom D potiče još od 17. stoljeća, a uzrok je bio rahitis koji se ponajviše javljao kod djece. Međutim, uzrok ove bolesti ostaje nepoznat sve do 20. stoljeća. Adolf Windaus identificirao je i sintetizirao vitamin D te je za svoj rad dobio Nobelovu nagradu 1938. godine. Pedesetak godina nakon Windaus-ovog rada prvi put se opisuje aktivacija vitamina D i njegov metabolizam. Daljnja istraživanja bazirala su se na biološku važnost vitamina D, a do danas ostaju nepoznati pojedini mehanizmi njegovog djelovanja. Vitamin D je vitamin steroidne strukture, prekursor za njegovu sintezu je kolesterol. Osnovna struktura steroida sastoji se od sedamnaest ugljikovih atoma, vezanih u četiri prstena, od tog tri su prstena izgrađena od šest ugljikovih atoma (cikloheksan), a četvrti prsten od pet ugljikovih atoma (ciklopentan). Glavni strukturni uvjet da se sterol klasificira kao provitamin D je sposobnost da pod utjecajem ultraljubičastog zračenja pređe u oblik vitamina D. Osim tog, potrebno je i da u svom B prstenu sadrži nekonjugiranu dvostruku vezu. Prsten A, B i C provitamina zauzimaju konformaciju stolca (Slika 1) [7].

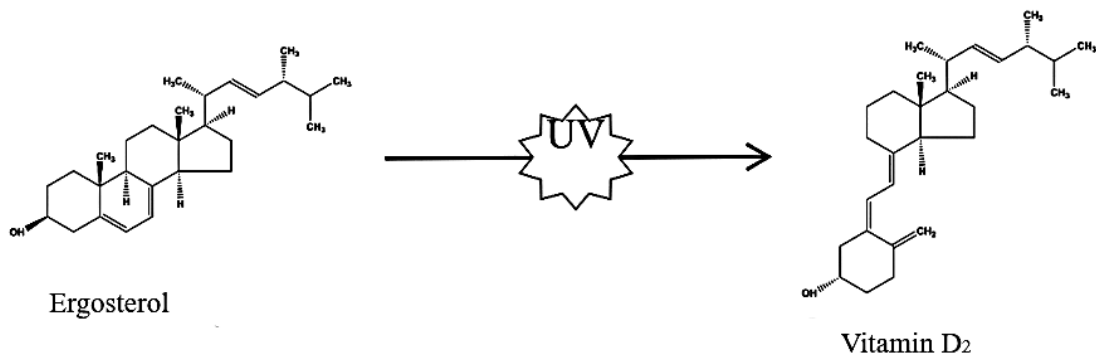


Slika 1. 2D osnovna struktura steroida i kolesterola te konformacijska struktura provitamina [7]

Poznato je sedam oblika vitamina D koji se razlikuju po bočnim lancima na sedamnaestom ugljikovom atomu, ali kada govorimo o vitaminu D mislimo na smjesu vitamina D₂ i D₃. Ergosterol (provitamin ergokalciferola, D₂) biljnog je podrijetla, a 7-dehirokolesterol (provitamin kolekalciferola, D₃) pronalazimo u masnim ribama (sardina, losos i tuna) te u ribljim uljima. Djelovanjem ultraljubičastih zraka u koži potiče se sinteza vitamina D iz provitamina (Slika 2 i 3).



Slika 2. Aktivacija 7-dehirokolesterola u vitamin D₃ djelovanjem ultraljubičastih zraka (UV) [8]



Slika 3. Aktivacija ergosterola u vitamin D₂ djelovanjem ultraljubičastih zraka (UV) [8]

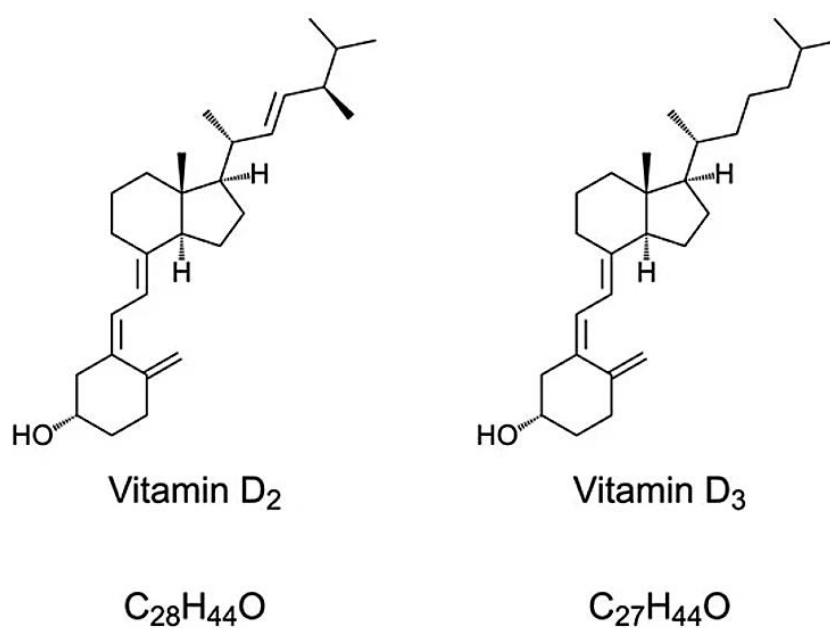
2.1.2. Fizikalna i kemijska svojstva

2.1.2.1. Vitamin D₂

Vitamin D₂ pojavljuje se u obliku bijelog praha, metalnog ili gorkog okusa. Molekulska masa iznosi 396,6 g/mol, a tali se pri temperaturi od 116,5 °C. Dobro je topljiv u nepolarnim sredinama poput masti i acetona (topljivost u acetonu iznosi 69,5 g/L), slabije je topljiv u benzenu; 10 g/L i heksanu; 1g/L te se loše otapa u vodi 50 mg/L pri 25 °C. Specifična optička rotacija iznosi +82,6 te sadrži šest kiralnih ugljikovih atoma (Slika 4). Stabilan je u lužnatom mediju, a nestabilan je na svjetlu, zraku i u kiselom mediju (pKa mu iznosi 6,35) [9].

2.1.2.2. Vitamin D₃

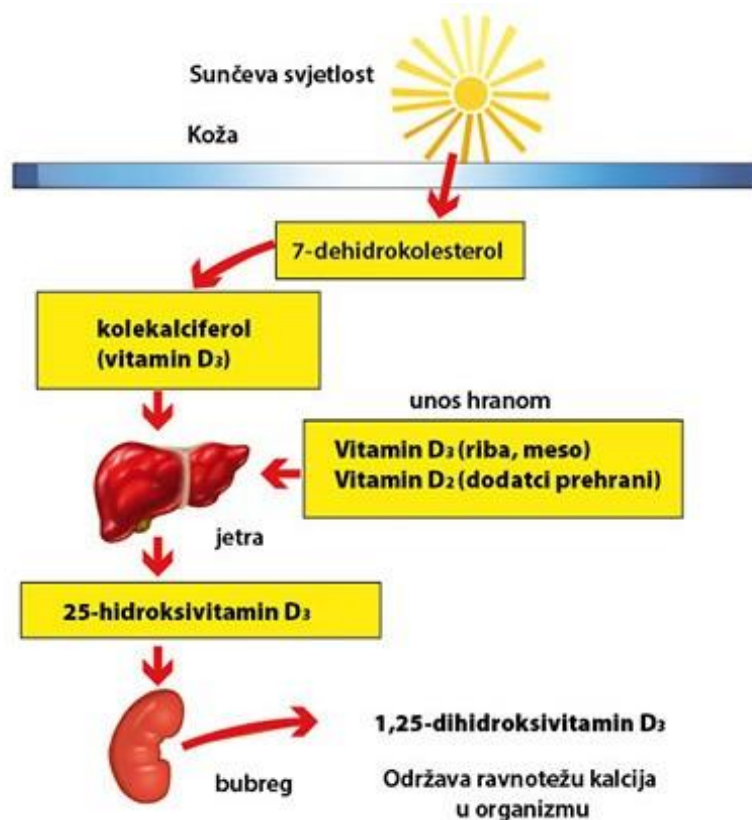
Vitamin D₃ pojavljuje se u obliku bezbojnih kristala. Molekulska masa iznosi 384,6 g/mol, a tali se pri temperaturi od 84,5 °C. Netopljiv je u vodi, a otapa se u organskim otapalima, mastima i uljima. Specifična optička rotacija u acetonu iznosi +84,8 te sadrži pet ugljikovih kiralnih atoma (slika 4). Nestabilan je na svjetlu i zraku, pohranjuje se u suhom propilen glikolu, a terapijske koncentracije čuvaju se u bocama s navojnim čepom boje jantara na 38 °C kako ne bi došlo do promjene pod utjecajem atmosferilija [10].



Slika 4. 2D prikaz struktura vitamina D₂ i D₃

2.1.3. Sinteza

D₂ i D₃ inaktivni su oblici vitamina D, a za njihovu aktivaciju u 1,25-dihidroksikolekalciferol potrebna je uspješna oksidacija koja se odvija u jetri i bubrezima (Slika 5). Vitamin D koji se unosi hranom pomoću hilomikrona se apsorbira u limfu, nakon čega odlazi u krvotok gdje se veže na vitamin D vezujući protein (engl. *Vitamin D binding protein*, DBP). Ipak se veći dio vitamina D dobiva spontanom izomerizacijom provitamina 7-dehidrokolesterola pod utjecajem sunčeve svjetlosti koji se također transportira u jetru pomoću DBP proteina. U jetrenim hepatocitima uz sudjelovanje enzima 25-hidroksilaze i citokroma P450 odvija se oksidacija na atomu C25. Ovom oksidacijom nastaje 25-hidroksikolekalciferol koji je ujedno i cirkulirajući oblik vitamina D te ima poluvijek od 2 do 3 tjedna. Ovaj oblik je biološki neaktivan na fiziološkim razinama i potrebna je dodatna modifikacija koja se odvija u proksimalnim bubrenim tubulima. Oksidacijom na atomu C1 pomoću enzima 1 α -hidoksilaza nastaje aktivni oblik vitamina D, 1,25-dihidroksikolekalciferol (1,25 (OH)₂ D) [11].



Slika 5 Sinteza vitamina D [12]

2.1.4. Receptor vitamina D

Biološki učinci vitamina D posredovani su receptorskim proteinom koji se naziva vitamin D receptor tj. VDR, a pripada velikoj skupini nuklearnih receptora (NR). VDR veže $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ visokim afinitetom i visokom selektivnošću. U ciljanoj stanici interakcijom $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sa VDR-om pokreće se složena kaskada molekularnih procesa koji kulminiraju promjenama u brzini transkripcije specifičnih gena. Središnje mjesto u ovom mehanizmu zauzima neophodna interakcija VDR-a s retinoidnim X receptorom (RXR) kako bi se formirao heterodimerni kompleks. Dimer se veže na akceptorskom mjestu DNA molekule čime se potiče transkripcija gena i sintetizira se nova mRNA [11,13].

Općenito, receptori iz NR skupine sadrže dvije domene koje utječu na transkripciju, AF2 koja se nalazi u C-terminalnom kraju i AF1 (također nazvana i A/B regija) koja se nalazi u N-terminalnoj regiji, međutim ta regija je kod VDR-a skraćena. DNA vezujuća domena (engl. *DNA-binding domain*, DBD) VDR-a nalazi se u blizini N-terminalnog kraja i odgovorna je za visoko selektivno i afinitetno vezanje VDR za DNA promotorsku regiju te ima ključnu ulogu u regulaciji transkripcije ciljanih gena (Slika 6). Ukoliko dođe do mutacije unutar DBD regije ljudskog VDR-a razvija se rijedak nasljedni poremećaj koji se naziva vitamin D rezistentni rahitis tipa II, a ispoljava se u nemogućnost vezanja VDR-a za DNA [11].

Ligand vezujuća domena (engl. *ligand binding domain*, LBD) nalazi se u blizini karbonilnog kraja i odgovorna je za vezanje aktivnog oblika vitamina D (Slika 6). 1-hidroksilni i 25-hidroksilni dio aktivnog oblika vitamina D ključni su za učinkovito prepoznavanje i vezanje s VDR-om. Osim vezanja vitamina, LBD je važan i za kontakt protein-protein tj. formiranje heterodimera između vitamin D receptora i retinoidnog X receptora (VDR-RXR) čije je formiranje preduvjet ostvarivanja interakcije s VDRE-om (specifična sekvenca DNA odgovorna za vezanje heterodimera) [11].



Slika 6. Shematski prikaz funkcionalnih domena vitamin D receptora; DNA vezujuća domena (DBD), ligand vezujuća domena (LBD), N-terminalna domena (A/B) i C-terminalna domena (AF-2) [11]

2.1.5. Biološka važnost vitamina D

2.1.5.1. Koštani sustav

Aktivni oblik vitamin D, 1,25-dihidroksikolekalciferol pojačava apsorpciju kalcija iz probavnog sustava i sudjeluje u nadzoru nad odlaganjem kalcija u kosti. Mehanizam kojim vitamin D povećava apsorpciju kalcija sastoji se uglavnom od povišenog aktivnog prijenosa kalcija kroz epitel ileuma. U crijevnim epitelnim stanicama posebno povećava stvaranje bjelančevine kalbidina koja veže kalcij i pomaže u njegovoj apsorpciji. Aktivni oblik vitamina D također pospješuje crijevnu apsorpciju fosfata kroz probavni epitel. Smatra se da je to posljedica do koje dolazi prilikom djelovanja vitamina na apsorpciju kalcija, pri čemu kalcij služi kao posrednik u prijenosu fosfata. Kalcij i fosfat neophodni su minerali u procesu mineralizacije kostiju koja je odgovorna za održavanje potrebne koncentracije kalcija i fosfata u izvanstaničnoj tekućini. Ipak, treba izdvojiti kalcij koji zajedno sa osteoblastima i osteocitima ima glavnu ulogu u izgradnji kosti [1].

Vitamin D ima važnu ulogu i u gubitku koštane mase. Smanjena razina vitamina D dovodi do niže aktivnosti ili čak spriječenog djelovanja paratireoidnog hormona (PTH) koji potiče demineralizaciju kostiju. Paratireoidni hormon ima važnu ulogu u nadzoru izvanstanične koncentracije kalcija i fosfata. Pojačan rad paratireoidne žlijezde za posljedicu ima ubrzano oslobađanje kalcija iz kostiju, zbog čega u izvanstaničnoj tekućini dolazi do hiperkalcijemije. S druge strane, smanjen rad dovodi do hipokalcijemije, što uz ostale tegobe može dovesti do tetanije, povećane neuromuskulatorne podražljivosti.

Posljedica niske razine kalcija i fosfata u izvanstaničnoj tekućini koje uzrokuje smanjena razina vitamina D je razvoj rahitisa. Na ovakve promjene posebno su osjetljiva mala djeca. Neliječeni rahitis dovodi do lučenja PTH koji izaziva pretjeranu osteoklastičnu demineralizaciju kosti. Zbog nedostatka kalcija i fosfata proces kalcificiranja kosti je usporen ili sveden gotovo na minimum, a posljedica je da nastaju nekalcificirani i slabi osteoid te se smanjuje koštana gustoća [1].

2.1.5.2. Kardiovaskularni sustav

Vitamin D ima utjecaj i na kardiovaskularni sustav, uključujući regulaciju arterijskog tlaka i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Provedeno istraživanje na 6994 ispitanika pružilo je dokaze o povezanost između nedostatka vitamina D i veće učestalosti moždanog udara i koronarnih bolesti srca. U zaključku ovog istraživanja navodi se da je povezanost između

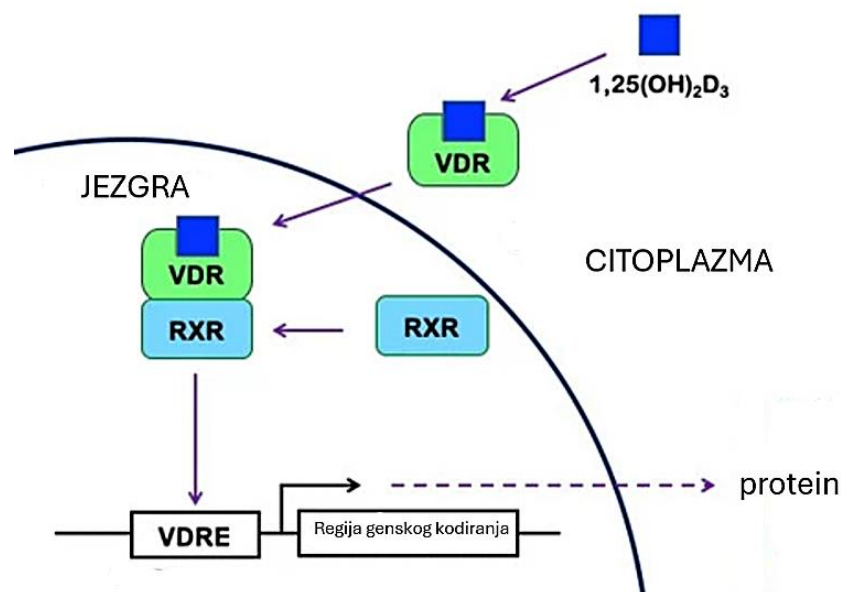
manjka vitamina D i rizika od bolesti kardiovaskularnog sustava bila linearno ovisna i inverzna [2].

1,25(OH)₂D stimulira apsorpciju kalcija u stanice srčanog mišića, stoga njegov manjak smanjuje kontraktilnost ovog mišića. Također, 1,25 (OH)₂D smanjuje ekspresiju gena koji su zaslužni za stvaranje renina, enzima koji katalizira cijepanje angiotenzina I, a koji se dalje pretvara u angiotenzin II i potiče sužavanje žila, povećavajući time krvni tlak. Također, utječe na povećanje koncentracije natrija i posljedično zadržavanje vode [14].

2.1.5.3. Imunološki sustav

Vitamin D važan je posrednik u imunološkom odgovoru na način da stimulira antimikrobna svojstva makrofaga i monocita. Makrofazi i monociti su ključne stanice urođenog imuniteta koje imaju sposobnost prepoznavanja molekularnih obrazaca patogenih organizama [2].

Aktivacija makrofaga preko TLR-liganda kao što su lipopolisaharidi mikroorganizama dovodi do indukcije mitohondrijske 1 α -hidroksilaze i produkcije 1,25(OH)₂D-a koja između ostalog ovisi o dostupnosti prekursora tj. koncentraciji 25(OH)D. Sintetizirani se 1,25(OH)₂D preko VDR-a veže se kao heterodimer s retinoidnim X-receptorom (RXR) dovodeći do ekspresije gena, a time i sinteze proteina (Slika 7). Protein koji se ovim putem sintetizira naziva se katelicidin, antimikrobni peptid, koji oštećuje staničnu stjenku bakterije te tako dovodi do smrti bakterije [15].



Slika 7 Shematski prikaz sinteze proteina potaknute vitaminom D; 1,25(OH)₂D₃ označava aktivni oblik vitamina D, VDR vitamin D receptor, RXR retinoidni X receptor te VDRE (eng. Vitamin D response element) sekvenca DNA odgovorna za vezanja heterodimera [16]

2.1.5.4. Probavni sustav

Nedostatak vitamina D povezuje se sa povišenom stopom dijabetesa tip 1 te se nadoknadom vitamina D u ranom djetinjstvu može utjecati na usporavanje razvoja bolesti [17].

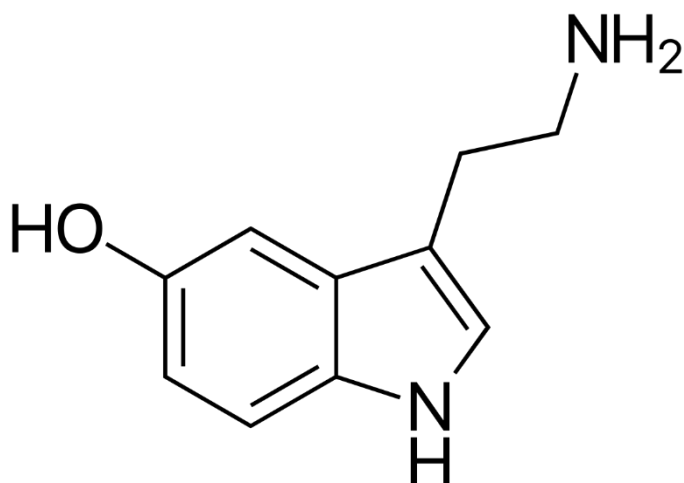
Osim sa povišenom stopom dijabetesa tip 1, nedostatak vitamina D se povezuje i sa povišenom stopom dijabetesa tip 2 te se smatra da utječe na njegovu patogenezu. Naime, vitamin D ima direktan utjecaj na otpuštanje inzulina iz stanica gušterače kao odgovor na hiperglikemiju. Vitamin D povećava osjetljivost na inzulin na dva načina i to regulirajući ekspresiju gena inzulinskog receptora te posredujući u metabolizmu kalcija. Smanjena koncentracija kalcija koji je odgovoran za transport glukoze može dovesti do inzulinske rezistencije. Kod eksperimenta u kojem su izložili humane U-937 stanice vitaminu D uočilo se povećanje ekspresije mRNA koja kodira za inzulinske receptore, što je rezultiralo povećanjem transporta glukoze koji je oko 1,3 puta bilo veće nego u netretiranih stanica [18].

2.1.5.5. Živčani sustav

Vitamin D ima važnu ulogu u regulaciji razvoja i funkciji živčanog sustava. Utjecaj je prvotno dokazan u *in vitro* uvjetima koja su pružila dokaz da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimulira sintezu faktora rasta živaca (NGF). Također, stimulira povećanu razinu sinteze neurotrofnog faktora glija stanica (GDNF), neurotrofina 3 (N-3) te smanjuje razinu neurotrofina 4 (N-4) [19]. Kod istraživanja na životinjskim modelima (*in vivo*) pokazalo se da nedostatne količine vitamina D dovode do promjena u morfologiji mozga i ponašanja koje se očituje u slabijem usvajanju navika, što ukazuje na moguće važnu ulogu ovog vitamina u razvoju mozga [20]. Također, manjak vitamina D dovodi do neadekvatnog umrežavanja kod neurotransmitorskih sustava, osobito dopaminskog [21]. Studije pokazuju da povišene razine vitamina D kod starije populacije dovode do boljeg kognitivnog funkcioniranja, što potvrđuje važnost vitamina D u održavanju homeostaze mozga. Vitamin D također ima utjecaj na sintezu serotonina čije smanjene količine mogu dovesti do raznih poremećaja.

2.1.6. Serotonin

Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5-HT) je molekula koja pripada klasi spojeva poznatih kao indolamini. Indolamin se sastoji od indolnog prstena koji nosi amino skupinu ili alkil amino skupinu vezanu na indolni prsten. Serotonin ima aminoetil na položaju 2 i hidroksilnu skupinu na položaju 5 indolnog prstena (Slika 8).



Slika 8. Struktura serotonina [23]

Serotonin je prisutan u svim živim organizmima, od bakterija preko biljaka do ljudi. Kod sisavaca serotonin djeluje kao monoaminski neurotransmiter, biokemijski glasnik i regulator. Sintetizira se iz esencijalne aminokiseline L-triptofana. Otprilike 90% ukupnog serotonina u ljudskom tijelu nalazi se u stanicama u gastrointestinalnom traktu, gdje regulira crijevne pokrete. Oko 8% nalazi se u trombocitima, a samo 1-2% u središnjem živčanom sustavu. Serotonin u živčanom sustavu djeluje kao lokalni „odašiljač“ u sinapsama i kao parakrini ili hormonski modulator dopuštajući široku paletu odgovora ponašanja na različite podražaje "ovisne o stanju". Serotonin je široko rasprostranjen u živčanom sustavu kralježnjaka i beskralježnjaka te se smatra da su neki od njegovih učinaka na ponašanje sačuvani tijekom evolucije kao npr. agresivno ponašanje i neki ritmički motorički obrasci. Kod kralježnjaka koji pokazuju širi i mnogo sofisticiraniji repertoar ponašanja serotonin također modulira san, stanje uzbuđenja, seksualno ponašanje i drugo. Nedostaci u serotoninском sustavu uzrokuju poremećaje kao što su depresija, opsesivno-kompulzivni poremećaj, fobije, posttraumatski stresni poremećaj, epilepsija i generalizirani anksiozni poremećaj. Serotonin ima tri različita načina djelovanja, kao „odašiljač“, djelujući lokalno, nakon difuzije na udaljenosti od mjesta otpuštanja ima parakrine učinke, a cirkulirajući u krvotoku, ima hormonske učinke. Može se naći u izmetu i urinu sisavaca jer je metabolit nekih mikroorganizama. Serotonin u urinu

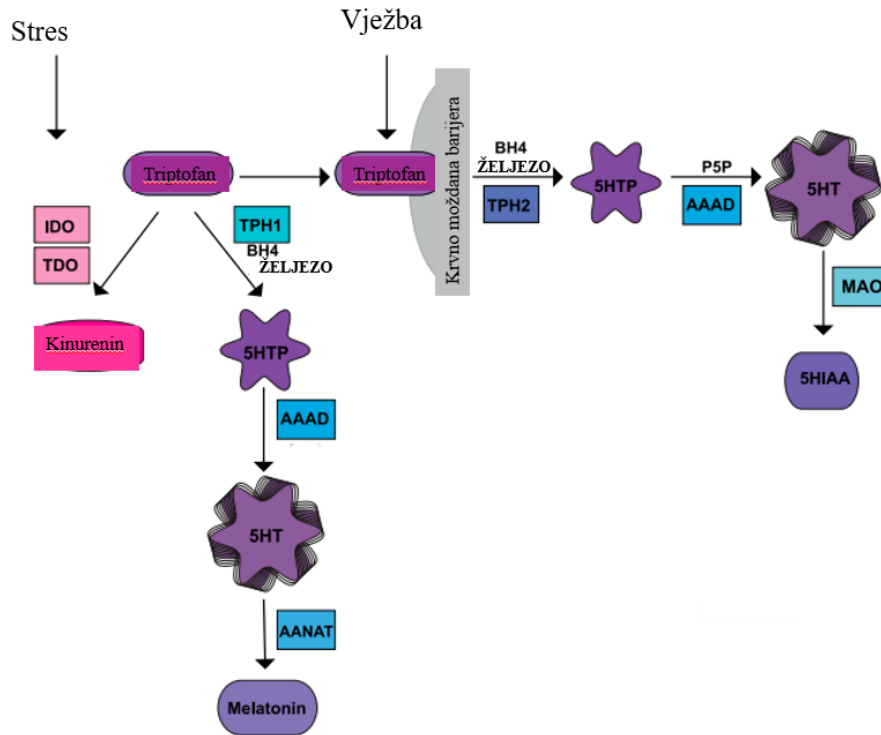
proizvode *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* i *Enterococcus*. U biljkama je serotonin prvi put pronađen i prijavljen u mahunarki *Mucuna pruriens*. Najveća koncentracija serotonina u biljkama pronađena je u orašastim plodovima, a također se može pronaći i u ananasu, banani, kiviju, šljivama i rajčici koncentracija serotonina je od 3 do 30 mg/kg [22].

2.1.7. Sinteza serotonina

Početni korak kod sinteze serotonina je transport aminokiseline L-triptofan iz krvi u mozak. Primarni izvor triptofana u krvi su proteini iz hrane koji su se metabolizirali do slobodnih aminokiselina. Ostale neutralne aminokiseline poput fenilalanina, metionina i leucina prenose se istim prijenosnikom u mozak. Dakle transport triptofana u mozak nije samo pod utjecajem njegove koncentracije u krvi već ovisi i o odnosu koncentracija navedenih aminokiselina. Smanjenjem unosa triptofana i povećanjem unosa neutralnih aminokiselina koje se natječu sa njim za transport u mozak dovodi do smanjenja razine 5-HT i što za posljedicu ima promjene određenih ponašanja koja su povezana s njegovom funkcijom [24].

Serotoninski neuroni (B1-B9) sadrže enzim L-triptofan 5-monooksigenazu, također nazvanu triptofan hidrosilaza, koja pretvara triptofan u 5-hidroksitriptofan. Enzim sadrži 444 aminokiseline, a sintetizira se u serotoninskim neuronima rapha jezgre (središnja dio unutar moždanog debla). Njegova distribucija u mozgu ovisi o koncentraciji triptofana, a odgovor na povećanu prisutnost triptofana u mozgu je i povećana sinteza 5-HT (slika 8). Postoje dvije izomorfne triptofan hidrosilaze i to TPH1 prisutna na periferiji središnjeg živčanog sustava te TPH2 koja je prisutna isključivo u mozgu [24].

Drugi enzim uključen u sintezu 5-HT je dekarboksilaza aromatske L-aminokiseline (AAAD), enzim je ovisan o piridoksal-5-fosfatu koji prevodi 5-hidroksitriptofan u 5-hidroksitriptamin (5-HTP u 5-HT) (slika 8). Enzim sadrži 380 aminokiselina, a osim u serotoninskim nalazi se i u kateholaminskim neuronima, gdje sudjeluju u prevođenju 3,4-dihidroksifenilalanin u dopamin. Budući da u fiziološkim uvjetima AAAD nije zasićen s 5-HTP moguće je povećati sintezu 5-HT, osiguravajući povećan unosom triptofana odnosno 5-HTP-a. Međutim to za posljedicu može rezultirati sintezom 5-HT u stanicama koje ga inače ne sadrže [24].



Slika 9. Metabolički put triptofana; indolamin 2,3-dioksidgenaza (IDO), triptofan 2,3 dioksidgenaza (TDO), tetrahidrobiopterin (BH4), dekarboksilaza aromatske L-aminokiseline (AAAD), piridoksal 5-fosfat (P5P), N-acetiltransferaze (AANAT), 5-hidroksitrip

Stres i upala uzrokuju aktiviranje enzima indolamin 2,3-dioksidgenaze (IDO) i triptofan 2,3-dioksidgenaze (TDO), koji metaboliziraju triptofan u kinurenin, zbog čega je onemogućen njegov transport u mozak. Alternativno, triptofan se može metabolizirati u 5-HTP pomoću enzima TPH1, koji koristi tetrahidrobiopterin (BH4) i željezo kao kofaktore. Zatim djelovanjem enzima dekarboksilaza aromatske L-aminokiseline (AAAD), koji kao kofaktor koristi piridoksal 5-fosfat (P5P), prelazi u 5-HT. 5-HT se metabolizira dalje djelovanjem enzima N-acetiltransferaze te se prevodi u melatonin, hormon odgovoran za san. Da bi došlo do proizvodnje serotonina u mozgu, triptofan mora proći kroz krvno-moždanu barijeru. Unutar mozga na triptofan djeluje enzim TPH2 te ga prevodi u 5-HTP, na kojim zatim djeluje enzim AAAD koji ga prevodi u serotonin. Daljnji metabolizam serotonina se odvija pomoću enzima monoaminooksidaze (MAO) te nastane 5-hidroksiindoloctena kiselina (SHIAA) (Slika 9) [24].

2.1.8. Utjecaj vitamina D na sintezu serotonina

Transkripcija gena za enzim TPH1 i TPH2 regulirana je vitaminom D. Nakon vezanja vitamina D na VDR receptor te formiranja heterodimera sa retinoidnim x receptorom (RXR) dolazi do prepoznavanja VDRE regije na DNA sekvenci. Dokazano je da sama VDRE sekvenca može odrediti hoće li VDR-RXR heterodimer aktivirati ili potisnuti transkripciju gena za enzim TPH1 i TPH2 (Slika 7). Višestruki regulatorni VDRE-ovi mogu biti prisutni u proksimalnim i distalnim regijama gena te predstavljaju više načina modulacije transkripcije gena u različitim tkivima. Komunikacija između distalnih regulatornih elemenata i promotora postiže se kromatinskom petljom što rezultira fizičkom interakcijom regulatornih elemenata što za posljedicu ima inaktivaciju ili aktivaciju transkripcije. Optimalan VDRE za aktivaciju transkripcije na 5' kraju ima GGTC A, a na 3' kraju GTTCA slijed, VDRE [4].

Razna istraživanja identificirala su oko 900 različitih gena koji su sadržavali VDRE do promotorske regije, uključujući gene za TPH1 i TPH2. Daljnja istraživanja utvrdila su da gen za TPH2 sadrži dvije distalne aktivirajuće VDRE sekvence. Suprotno tom, TPH1 sadrži distalnu represirajuću VDRE sekvencu. Stoga je sinteza serotonina pomoću ova dva izomorfna enzima kontrolirana u suprotnim smjerovima [4].

Postoji pet dokaza kojima se potkrepljuje utjecaj vitamina D na sintezu serotonina. Dokazi su predstavljeni pod točkama od 1. do 5. i to:

1. Vitamin D se veže za vitamin D receptor (VDR) koji sa retinoidnim X receptorom (RXR) stvara heterodimer koji se potom veže na VDRE sekvencu u DNA. Geni odgovorni za sintezu TPH2 sadrže aktivirajuću VDRE sekvencu u blizini promotorske regije što rezultira transkripcijom gena i nastanakom enzima TPH2. Ovaj enzim djeluje u prvom koraku sinteze serotonina te utječe na brzinu njegove sinteze [4].
2. Nedostatak vitamina D utječe na povećanu stopu demineralizacije kostiju tj. osteoklastogenezu, što je djelomično uzrokovano povišenim razinama paratireoidnog hormona (PTH). Zanimljivo je da proizvodnja serotonina posredovana TPH1 također potiče stvaranje osteoklasta i uzrokuje gubitak koštane mase. Tom u prilog idu rezultati istraživanja u kojima je prijavljeno da su miševi bez TPH1 pokazali smanjenu stopu osteoklastogeneze i povećanu koštanu masu. Nadalje, kod miševa sa osteoporozom dokazalo se da inhibicija TPH1 potiče stvaranje osteoblasta i povećava koštanu masu. S druge strane, u dječaka sa autizmom zabilježena je smanjena mineralna gustoća kostiju u usporedbi sa neautističnom djecom, što sugerira da bi proizvodnja serotonina

posredovana TPH1 mogla biti povišena u osoba sa autizmom. Slijedom provedenih istraživanja zaključeno je da vitamin D može regulirati koštanu masu mehanizmom represije gena za TPH1 čime se povećava proizvodnja osteoblasta [4].

3. U ljetnim mjesecima zabilježena je najniža koncentracija serotonina u krvi, koji nastaje posredstvom TPH1, a najviša je zimi. Obrnuto je za serotonin koji nastaje posredstvom TPH2, on je najviši u ljetnim mjesecima, a najniži u zimskim. Naime u ljetnim danima povećan je broj sunčanih sati zbog čega dolazi do povećane sinteze vitamina D. To potiče stvaranje enzima TPH2, a potiskuje nastanak enzima TPH1, u zimskim danima dolazi do obrnute situacije zbog smanjena broja sunčanih dana i sinteze vitamina D. Također ove varijacije koncentracije serotonina zabilježene su u mozgu kao i u perifernim tkivima [4].
4. Zabilježen je obrnut odnos između vitamina D u serumu s jedne strane i melatonina koji nastaje iz serotonina posredovanog TPH1 u pinealnoj žlijezdi s druge strane. Dokazano je da povećana doza vitamina D dovodi do smanjene proizvodnje melatonina. Melatonin je hormon koji mozak proizvodi kao odgovor na mrak te potpomaže održavanju biološkog ritma pri spavanju. Ovaj obrnuto proporcionalni odnos između koncentracije vitamina D i melatonina povezan je s transkripcijskom represijom TPH1 posredovanom vitaminom D [4].
5. U prilog navedenom ide i da je zabilježeno kako je ekspresija mRNA za TPH1 najniža tijekom dana, a najviša tijekom noći dok je za TPH2 obrnuta situacija, odnosno najniža je tokom noći, a najviša tokom dana [4].

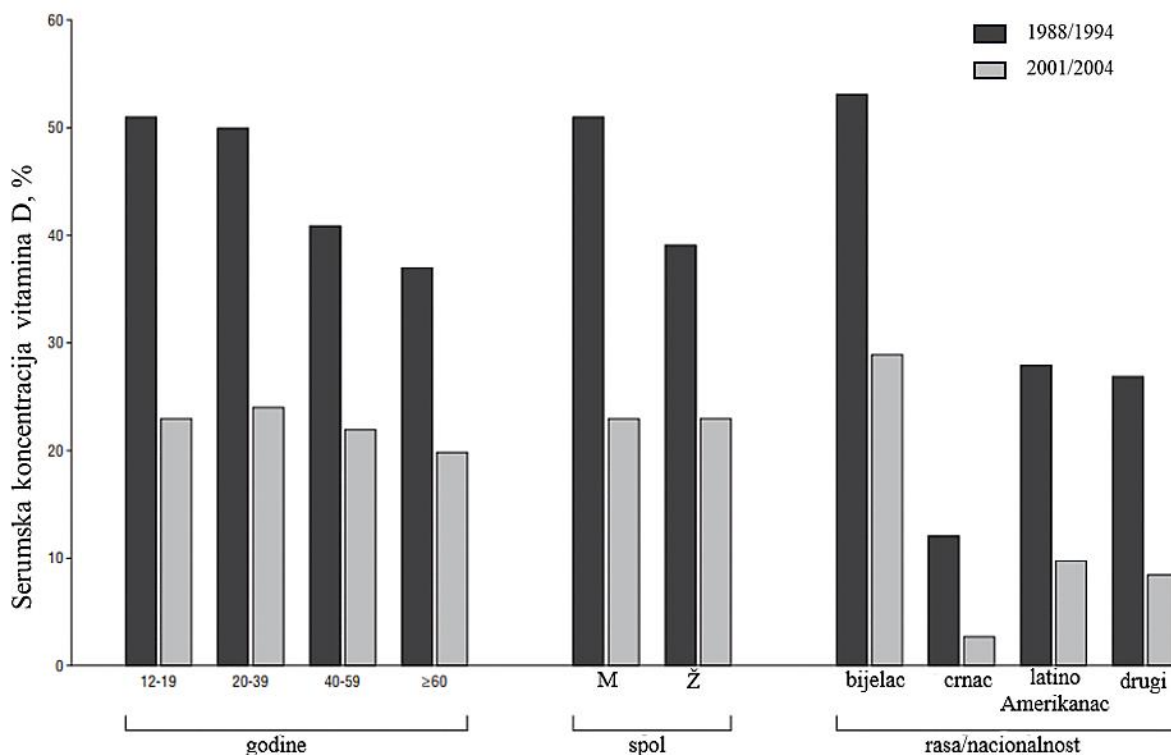
Svi ovi dokazi služe u razumijevanju mehanizma kojim vitamina D potiskuje sintezu TPH1 i aktivira sintezu TPH2, čime obrnuto utječe na proizvodnju serotonina u periferiji tkiva u odnosu na mozak [4].

2.1.9. Izloženost nižim koncentracijama serotonina i vitamina D

Serotonin i vitamin D izvršavaju ključne uloge kada je u pitanju mozak. Postoji obilje dokaza koji potvrđuju povezanost serotonina sa društvenim ponašanjem. Npr., polimorfizmi u genu za transport serotonina povezuju se s poteškoćama u ponašanju, uključujući agresiju, impulzivnost, anksioznost, psihopatologiju i poremećaje osobnosti. Eksperimentalno snižavanje serotonina u mozgu kod normalnih ljudi ima širok raspon posljedica na njihovo ponašanje poput impulzivnosti, oslabljenog učenja i pamćenja, lošeg dugoročnog planiranja, nemogućnost odupiranja kratkoročnom zadovoljstvu i druge. Budući da je društveno ponašanje popraćeno poremećajima, kao što su poremećaji autističnog spektra (ASD), poremećaji pažnje i hiperaktivnosti (ADHD), bipolarni poremećaj, shizofrenija, poremećaj impulzivnog ponašanja, depresija i anksioznost, važno je razumijevanje bioloških mehanizama koji sudjeluju u regulaciji serotonina [5].

U kognitivno funkcioniranje uključen je veliki broj neurona i enzima. Mnogi od tih enzima za optimalno funkcioniranje zahtijevaju mikronutrijente, bitne vitamine i minerale kao kofaktore.

Prema izvješću Američkog nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku, koje se zasniva na provedenim anketama o zdravlju i prehrani u razdoblju između 1988 i 1994 te 2001 i 2004 dostatnost vitamina D (30-60 ng/ml) u krvi smanjila se s 60% na 30% u bijelaca, kod Afroamerikanaca s 12% na 3% i kod latino Amerikanaca s 30% na 12% (Slika 10). Trenutno 70% odraslih i 67% djece u dobi od 1 do 11 godina u Sjedinjenim Američkim Državama nema odgovarajuće razine vitamina D, čak i kada se uzme u obzir suplementacija. Epidermalna sinteza vitamina D zahtjeva djelovanje UVB zračenja koje emitira sunce, korištenje krema za sunčanje i visoka razina melanina smanjuje sposobnost kože da sintetizira vitamin D. Također kod ljudi koji žive na sjevernim geografskim širinama smanjena je izloženost UVB zrakama, zbog manjeg broja sunčanih sati, zbog čega sintetiziraju skromne količine vitamina D [5].



Slika 10. Distribucija vitamina D u razdoblju od 1988/1994 do 2001/2004 [6]

Nedostatak vitamina D dovodi do smanjenja sinteze serotonina što za posljedicu ima promjene u ponašanju. Niske doze vitamina D u serumu također se povezuju s ADHD-om, bipolarnim poremećajem, depresijom, anksioznošću i drugim nepoželjnim stanjima. Kod osoba sa bipolarnim poremećajem ili shizofrenijom pronađeni su polimorfizmi u genu TPH ili genu koji kodira transport serotonina. Interakcija između nedostatka vitamina D i mutacije u genima povezanim sa serotoninom također je dokazana kod miševa. Miševi kod kojih je smanjena sinteza serotonina zbog mutacije u genu TPH2 pokazali su visoku osjetljivost na nedostatak vitamina D u odrasloj dobi, a kao rezultat spomenutog deficita izraženi su im poremećaji kognitivnih funkcija [5].

Kod štakora je zabilježeno da gestacijski nedostatak vitamina D dovodi do gotovo 200% povećanog volumena lateralnog ventrikula, nešto niže neurokortalne širine, povećane stanične proliferacije, smanjene diferencijacije i smanjenje neurotrofnih čimbenika. Kod ljudi se pokazalo da gestacijski nedostatak vitamina D uzrokuje povećanje neonatalne klijetke za 28%. Poznato je da se povećanje lateralnog ventrikula povezuje sa ASD-om, ADHD-om i shizofrenijom. Također postoje dokazi da su niske razine vitamina D tijekom gestacijskog razdoblja i neonatalnog razvoja faktor rizika za shizofreniju i psihozu. Nadalje, izostanak suplementacije vitaminom D tijekom trudnoće povezan je s povećanim rizikom od shizofrenije

kod muške djece. Kod zdravih muškaraca sadržaj serotonina u mozgu je veći nego kod žena te potencijalni nedostatak vitamina D uvelike utječe na razvoj njihovog mozga [25]. Niske razine vitamina D povezuju se sa povećanim rizikom od psihotičnih epizoda u djetinjstvu i adolescenciji. Suplementacija vitamina D u prvoj godini života smanjila je učestalost shizofrenije za 77% kod djece sa predispozicijom za shizofreniju. Također se pokazalo da se dodatkom vitamina D blagotvorno djeluje na nepažnju, hiperaktivnost i impulzivnost kod djece i odraslih s ADHD-om. Slijedom navedenog zaključeno je suplementacija vitaminom D tijekom ranih faza razvoja mozga može smanjiti rizik od poremećaja poput ADHD-a, shizofrenije, psihoze i drugih, a suplementacija kasnije u životu može poboljšati moždanu funkciju [5].

2.1.10. Psihički poremećaji

2.1.10.1. Poremećaji autističnog spektra (ASD)

Poremećaji autističnog spektra (engl. *autism spectrum disorder*, ASD) su stanja u kojima ljudi imaju poteškoće u razvijanju normalnih društvenih odnosa, slabije komuniciraju s okolinom ili uopće ne govore te se ponašaju kompulzivno i ritualno. Simptomi poremećaja iz autističnog spektra mogu se pojaviti već u prve dvije godine života, dok se u blažim oblicima simptomi otkriju tek u školskoj dobi. Prema posljednjim statističkim podacima ovi se poremećaji javljaju u oko 1 od 68 osoba i 4 puta su češći među dječacima, nego među djevojčicama. Simptomi poremećaja iz autističnog spektra kreću se od blagih do teških, ali većina ljudi zahtijeva određenu razinu pomoći. Osobe s ASD-om uvelike se razlikuju u sposobnosti samostalnog funkcioniranja u školi ili društvu. Konvulzije se javljaju kod 20 do 40% djece s ASD-om, osobito kod onih s IQ-om nižim od 50 te se razvijaju u razdoblju prije adolescencije. Nazadovanje u razvoju obično je prvi pokazatelj poremećaja i javlja se otprilike u 25% djece u trenutku dijagnosticiranja. Dijagnoza poremećaja iz autističnog spektra postavlja se ponnim promatranjem djeteta u okruženju igraonice i pažljivim ispitivanjem roditelja i učitelja. Standardizirani testovi, kao što su upitnik za društvenu komunikaciju i modificirani popis za provjeru autizma kod male djece, mogu pomoći u identifikaciji djece kojoj je potrebno detaljnije ispitivanje. Liječenje se sastoji od bihevioralnog pristupa [26].

2.1.10.2. Poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD)

Poremećaj nedostatka pažnje/ hiperaktivnosti (ADHD) obilježen je stalnim obrascem nepažnje i/ili hiperaktivnosti koja ometa funkcioniranje i/ili razvoj. Osobe sa ADHD-om mogu imati

poteškoće s obavljanjem zadataka, održavanjem fokusa, organiziranošću, samokontrolom te mogu djelovati impulzivno. Većina djece sa ADHD-om dobije dijagnozu tijekom osnovnoškolskih godina, dok je kod adolescenata ili odraslih osoba potrebna prisutnost simptoma prije 12. godine. Simptomi se mogu javiti već između 3. i 6. godine te se mogu nastaviti tijekom adolescencije i odrasle dobi. ADHD je češći kod muškaraca nego kod žena, a kod žena je prvenstveno povezan sa spektrom poremećaja povezanih s nepažnjom. Osobe sa ADHD-om često imaju i druga stanja kao što su poteškoće u učenju, anksiozni poremećaj, poremećaj ponašanja, depresija i poremećaj ovisnosti. Iako ne postoji lijek, trenutno dostupni tretmani mogu smanjiti simptome i poboljšati funkcioniranje. Trenutni tretmani uključuju lijekove, psihoterapiju, obrazovanje ili obuku ili kombinaciju navedenih tretmana [27].

2.1.10.3. Bipolarni poremećaj

Bipolarni poremećaj (ranije zvan manično-depresivna bolest) je mentalna bolest koja uzrokuje neuobičajene promjene u raspoloženju, energiji, razini aktivnosti i koncentraciji osobe. Postoje tri vrste bipolarnog poremećaja. Sva tri uključuju jasne promijenjene raspoloženja. Raspoloženja osoba variraju od izrazito „pobuđenog“ odnosno, ushićenog ponašanja puno energije koje se naziva manična faza do vrlo „spuštenog“ odnosno, tužnog, ravnodušnog i beznadnog ponašanja koje se naziva depresivna faza. Često se dijagnosticira tijekom kasne adolescencije ili u ranoj odrasloj dobi. Ponekad se simptomi mogu javiti i kod djece. Iako simptomi variraju tijekom vremena, bipolarni poremećaj zahtjeva doživotno liječenje. Primanje prave dijagnoze i liječenja može pomoći osobama s bipolarnim poremećajem da vode zdrav i aktivan život. Dijagnosticira se procjenom mentalnog zdravlja od strane psihijataru, psihologa ili kliničkog socijalnog radnika na temelju simptoma osobe, povijesti života, iskustva te u nekim slučajevima obiteljske povijesti. Ponekad ljudi koji imaju teške manične ili depresivne epizode također imaju simptome psihoze, što može uključivati halucinacije. Liječenje uključuje kombinaciju lijekova i psihoterapiju [28].

2.1.10.4. Anksiozni i depresivni poremećaj

Povremena anksioznost normalni je dio života. Mnogi ljudi brinu o stvarima poput zdravlja, novca ili obiteljskih problema. Anksiozni poremećaj uključuje više od privremene brige ili straha. Za osobe sa anksioznošću, tjeskoba ne nestaje i može se sa vremenom pogoršati. Simptomi mogu ometati svakodnevne obveze i odnose. U anksiozne poremećaje spadaju i

panični poremećaj, socijalni anksiozni poremećaj i razni poremećaji povezani sa fobijama. Čimbenici koji utječu na anksioznost su stidljivost ili uznemirenost u novim situacijama u djetinjstvu, izloženost stresnom i negativnom životu ili okruženju i povijest mentalnih poremećaja u obitelji. Također simptome anksioznosti mogu pogoršati neka tjelesna zdravstvena stanja poput problema sa štitnjačom ili aritmije, kofein ili druge tvari/lijekovi. Liječenje se sastoji od psihoterapije, a kod težih oblika preporuča se uzimanje lijekova [29].

Depresija je poremećaj povezan sa velikim osjećajem tuge i potištenosti koji utječu na razmišljanje osobe te obavljanje dnevnih aktivnosti poput sna, jela ili rada. Kod žena dolazi do češće dijagnostike depresije nego kod muškaraca. Studije pokazuju veće stope depresije i povećan rizik od bolesti kod pripadnika LGBTQ+ zajednica. Također se liječi psihoterapijom, a kod težih oblika se preporuča uzimanje lijekova [30].

3. ZAKLJUČAK

Prema navedenim informacijama možemo zaključiti da vitamin D igra važnu ulogu u održavanju homeostaze organizma. Osim njegove biološke važnosti u imunološkom, koštanom, probavnom i kardiovaskularnom sustavu ima utjecaj i na neurološki sustav. Postoje brojna istraživanja koja ukazuju na utjecaj vitamina D na sintezu serotonina. Serotonin je kao neurotransmiter, biokemijski glasnik i regulator također važan u našem organizmu. Zbog sve većeg problema smanjene koncentracije vitamina D u krvi, koja može utjecati na razvoj raznih bolesti, suplementacija vitaminom D je sve više prisutna. Smatra se da su smanjene koncentracije vitamina D povezane sa sve manjim koncentracijama serotonina, što za posljedicu ima sve veću učestalost psihičkih poremećaja. Prije same suplementacije vitaminom D neophodno je savjetovati se sa liječnikom kako bi se iz krvne slike uvidio potencijalni nedostatak vitamina D. Pretjerana suplementacija vitaminom može dovesti do, za organizam toksične, hipervitaminoze.

U posljednje vrijeme sve više istraživanja posvećeno je upravo ulozi i funkciji vitamina D u organizmu. Novim istraživanjima detaljno se pokušava ustvrditi djelovanje ovog vitamina i njegov utjecaj na pojedine procese čime bi se spriječili svi negativni učinci.

4. LITERATURA

- [1] Hall, John E., Hall, Michael E., Guyton i Hall (2022) Medicinska fiziologija, Žižak, M., Lukinović-Škudar, V., Dugandžić, A. (ur.), Medicinska naklada, Zagreb, str 1001-1009.
- [2] Matijević, B., Šarić, G. (2018) Zdravstveni značaj vitamina D // Zbornik radova 7. Međunarodnog stručno-znanstvenog skupa “Zaštita na radu i zaštita zdravlja” / Kirin, Snježana (ur.), Veleučilište u Karlovcu, Karlovac str. 250-255
- [3] Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*, 10(4), 482–496
- [4] Patrick, R. P., Ames, B. N. (2014). Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *The FASEB Journal*, 28(6), 2398–2413.
- [5] Patrick, R. P., Ames, B. N. (2015). Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *The FASEB Journal*, 29(6), 2207–2222.
- [6] Ginde, A. A., Liu, M. C., Camargo, C. A. (2009). Demographic Differences and Trends of Vitamin D Insufficiency in the US Population, 1988-2004. *Archives of Internal Medicine*, 169(6), 626
- [7] Norman, W. (1979) Vitamin D The calcium homeostatic steroid hormone; Academic press, London, str. 33-39
- [8] Jiang, Q., Zhanga, M., & Mujumdar, A.S. (2020). UV induced conversion during drying ergosterol to vitamin D in various mushrooms: Effect of different drying conditions. *Trends in Food Science & Techno*
- [9] National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280793, Ergocalciferol.
- [10] National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280795, Cholecalciferol, 105, 200–210.
- [11] Lennarz W. J., Lane M. D. (2013) *Encyclopedia of Biological Chemistry*, Elsevier Inc., SAD, sec edition, (4) str. 535-543.
- [12] Bielen, L., Žagar, I. (2015). Alfakalcidol. *Medicus*, 24 (2 ASK niske doze), 183-190.
- [13] Minghetti, P. P., Norman, A. W. (1988). 1,25(OH)₂-vitamin D₃ receptors: gene regulation and genetic circuitry. *The FASEB Journal*, 2(15), 3043–3053.
- [14] Li, Y.C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z.F., Liu, S.Q., Cao, L.P. (2002) 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 110, 229-238.

- [15] Yang C.Y., Leung P.S.C., Adamopoulos I.E., Gershwin M.E. (2013) The implication of vitamin D and autoimmunity: A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 45, 217 – 226.
- [16] Kim, H.A., Perrelli, A., Ragni, A., Retta, F., De Silva, T.M., Sobey, C.G., Retta, S.F. (2020) Vitamin D Deficiency and the Risk of Cerebrovascular Disease. *Antioxidants*, 9, 327.
- [17] Dong, J.Y., Zhang, W.G., Chen, J.J., Zhang, Z.L., Han, S.F., Qin, L.Q. (2013) Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 12;5(9):3551-62.
- [18] Ozfirat, Z., Chowdhury, T.A. (2010) Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J.* 86(1011):18-25; quiz 24.
- [19] DeLuca, G. C., Kimball, S. M., Kolasinski, J., Ramagopalan, S. V., & Ebers, G. C. (2013). Review: The role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 39(5), 458–484.
- [20] Yates, N.J., Tesic, D., Feindel, K.W., Smith, J.T., Clarke, M.W., Wale, C., Crew, R.C., Wharfe, M.D., Whitehouse, A.J.O., Wyrwoll, C.S. (2018) Vitamin D is crucial for maternal care and offspring social behaviour in rats. *J Endocrinol.* 237(2):73-85.
- [21] Pertile, R.A., Cui, X., Eyles, D.W. (2016) Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience.* 1;333:193-203.
- [22] Human metabolome database (2023) Showing metabocard for Serotonin (HMDB0000259), <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0000259>
- [23] National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5202, Serotonin.
- [24] Julie, G., Hensler, (2012) Chapter 15 - Serotonin, Editor(s): Scott, T., Brady, G., Siegel, J., Wayne R. A., Price, D. L. *Basic Neurochemistry (Eighth Edition)*, Academic Press, Pages 300-322,
- [25] Nishizawa, S., Benkelfat, C., Young, S.N., Leyton, M., Mzengeza, S., de Montigny, C., Blier, P., Diksic, M. (1997) Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.*
- [26] Sulkes, S. B., Ćurković, M., Markić, J. (2024) poremećaji iz autističnog spektra, hemed
- [27] National Institute of Mental Health (2023) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Pristupljeno 29.8.2024. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd>

- [28] National Institute of Mental Health (2023) Bipolar Disorder, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Pristupljeno 29.8.2024. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder>
- [29] National Institute of Mental Health (2023) Anxiety Disorders, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Pristupljeno 29.8.2024. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders>
- [30] National Institute of Mental Health (2024) Depression, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Pristupljeno 29.8.2024. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>