

Mila Lovrić\*  
Kristina Dukić\*\*

## KLINIČKA PRIMJENA I ZNAČAJ PRAĆENJA VRIJEDNOSTI VITAMINA A I E U SERUMU

### Sažetak

Vitamini su važni za razvoj i održavanje zdravlja ljudi. Dije se s obzirom na njihove strukturne i funkcionalne sličnosti te prema njihovoj topivosti. Vitamini A, D, E i K bolje su topivi u mastima, dok su vitamini B-kompleksa i vitamin C topivi u vodi. Praćenje vrijednosti vitamina bitno je kod pojedinih bolesti, osobito kada je to važno za prognozu bolesti. Cilj ovog rada bio je analizirati vrijednosti vitamina A i E u uzorcima seruma u periodu od dvije godine. Dokazane su značajne razlike u vrijednostima vitamina A između muškaraca i žena. Vitamini A i E ovisno o dobi ispitanika pa su i referentni intervali podijeljeni prema dobi. Vrijednosti vitamina A i E znatno se razlikuju prema dijagnozama, a nakon podjele prema dobi vrijednosti se znatno razlikuju u skupini odraslih ispitanika. Status vitamina u organizmu koristan je liječniku za praćenje bolesti i terapije vitaminskim pripravcima, ali i pacijentu jer mu omogućuje uvid u uspješnost uzimanja terapije.

Ključne riječi: vitamin A, vitamin E, mjerenje, dijagnoza, terapija

### 1. Uvod

Vitamini i elementi u tragovima važni su za razvoj i održavanje zdravlja ljudi. Točna procjena uzimanja i zaliha je složena, a isto tako učinak bolesti može povisiti potrebe za većinom hranjivih tvari. Hipermetabolizam kao rezultat traume ili infekcije povećava potrebe za proteinima i energijom i za vitaminima i elementima u tragovima kao čimbenicima neophodnim u metabolizmu. Povećan gubitak probavom, bubregom, kožom i preko dijalize također mogu povisiti potrebe za tim tvarima. Kako bi poboljšali točnost procjene statusa hranjivih tvari kliničari se često okreću laboratoriju kako bi dobili rezultat koji odražava ravnotežu zaliha i potreba. Iako su potrebe

\* doc. dr. sc. Mila Lovrić, spec. analitičke toksikologije, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

\*\* Kristina Dukić, mag. med. biokemije, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

za vitaminima u zdravih osoba poznate, učinak bolesti na njihove vrijednosti slabo se razumije i kvantificira. Vidljivo je da osobe progresivno razvijaju veliku potrošnju vitamina kad prolaze kroz ozbiljna stanja s biokemijskim i fiziološkim posljedicama.

Vitamini su organski spojevi potrebni u prehrani u malim količinama ( $\mu\text{g}$  ili  $\text{mg}/\text{danu}$ ) za zdravlje, rast i reprodukciju. Podijeljeni su prema strukturi i funkcionalnim sličnostima (A, B, D itd.) te prema redoslijedu otkrivanja kao što su vitamini B-kompleksa (B1, B2 itd.). Druga klasifikacija vitamina je prema topivosti. Vitamini topivi u mastima su A, D, E i K, dok su vitamini B-kompleksa i vitamin C topivi u vodi. Ta opća podjela prema topivosti korisna je ne samo za fizikalna svojstva već kao podsjetnik da se u mastima topivi vitamini apsorbiraju, prenose i pohranjuju za duže vrijeme i na način kao masti. Vitamini topivi u vodi dijele sudbinu spojeva koji su kompatibilniji s vodenim, fiziološkim medijem, što uključuje manju tendenciju zadržavanja duljeg perioda u tijelu i većeg gubitka na način izlučivanja bubregom. Osnovna razlika između vitamina topivih u mastima i u vodi je da vitamini topivi u vodi djeluju kao koenzimi kod sisavaca i mikroorganizama, dok vitamini topivi u mastima obično nisu u funkciji koenzima i rijetko ih koriste u mikroorganizmima (Shenkin i Roberts, 2012: 895).

Cilj ovog rada bio je prema dijagnozi, dobi i spolu analizirati koncentracije vitamina A i E u uzorcima seruma koji su pristigli u Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku (KZLD) Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

## 2. Vitamin A

Vitamin A naziv je za grupu spojeva s 20 ugljikovih atoma. Naziva se i retinol, a retinoidi osim retinola uključuju i njegove metabolite i sintetske analoge slične strukture. Retinol, glavni vitamin grupe vitamina A može se reverzibilno oksidirati u retinal, koji ima svu biološku aktivnost retinola, ili se može dalje oksidirati u retinoičnu kiselinu koja ima samo određenu biološku aktivnost. Pohranjeni vitamin A u obliku je retinilnih estera. Termin retinoidi odnosi se na retinol i njegove metabolite i sintetske analoge slične strukture. U skupini vitamina A su i neki prehrambeni karotenoidi (40 atoma ugljika) koji se svrstavaju u provitamin A, jer se u organizmu cijepaju i nastaje retinol. Identificirano je oko 50 spojeva koji imaju strukturu karotenoida, ali glavni prehrambeni spojevi su  $\beta$  karoten,  $\alpha$  karoten i  $\beta$  kriptoksanin. Vitamin A je u obliku žutog ulja i netopiv je u vodi te je osjetljiv na kisik i UV svjetlo, što uključuje zelenkastu fluorescenciju s apsorpcijom na 325 nm. Najčešći i najučinkovitiji provitamin A,  $\beta$  karoten, narančasti je prah netopiv u vodi, a na zraku se oksidacijom inaktivira.

Vitaminom A bogate su namirnice životinjskog porijekla, a izvor karotenoida (provitamin A) žuto je i narančasto voće i povrće. Vitamin A ima visoku apsorpciju u probavi (70 – 90 %), dok je apsorpcija karotenoida znatno niža (9 – 22 %). U stani-

cama mukoze iz prethodnika vitamina A i karotenoida nanovo se sintetiziraju retinil esteri i zajedno s egzogenim lipidima i nehidroksiliranim karotenoidima u obliku hilomikrona prolaze limfom u jetru gdje nakon hidrolize ulaze u stanice parenhima jetre. Retinol se veže na proteine (retinol vezujući protein i transtiretin) i u cirkulaciji je prisutan u kompleksu veće molekulske mase kako bi se spriječilo izlučivanje bubregom. Retinoična se kiselina nakon apsorpcije iz probave transportira vezana za serumski albumin.

Najvažnija fiziološka uloga vitamina A smatra se sudjelovanje retinala u vidu. All-trans retinol dominantni je cirkulirajući oblik vitamina A kojega stanice retine izomeriziraju u 11-cis-alkohol koji se reverzibilno dehidrogenira u 11-cis retinal koji se veže za odgovarajući protein (opsin) i nastaje fotosenzitivni pigment kao što je rodopsin. Druge funkcije vitamina A uključuju ulogu u reprodukciji, rastu, embriogenezi i imunološkim funkcijama. Brojne navedene uloge posredovane su vezanjem retinoične kiseline na specifične nuklearne receptore koji reguliraju ekspresiju gena, kao što su receptori retinoične kiseline i retinoidni X receptor.

Potreban je oprez prilikom uzimanja vitamina A ili beta karotena u općoj populaciji. Sintetski retionidi važni su za liječenje nekih oblika leukemije, ali nemaju dobiti u smanjenju učestalosti gastrointestinalnog karcinoma i mogu povisiti incidenciju karcinoma pluća i smrtnost. Nedostatak vitamina A najviše pogađa dojenčad i djecu, a rizični čimbenici su siromaštvo, niska porođajna težina, pothranjenost, infekcije itd. Kako se nakupljanje vitamina A odvija tijekom zadnjeg trimestra trudnoće, nedonoščad često ima nedostatak vitamina A, a ukoliko je postporođajna težina manja od 1500 g u jetri nemaju pohranjenog vitamina A i imaju rizik od nedostatka. Malapsorpcija masti, uzrokovana celijakijom ili kroničnim pankreatitison i pothranjenost energetske proteinima predispozicija su za nedostatak vitamina A. Bolesti jetre smanjuju snitezu proteina koji veže retinol, ovisnost o etanolu vodi oštećenju jetre i kompeticiji s retinolom za alkohol dehidrogenazu koji je potreban za oksidaciju retinola u retinal i retinoičnu kiselinu. Nedostatak vitamina A može dovesti do anemije iako nije poznat točan mehanizam. Klinička slika nedostatka vitamina A uključuje i degenerativne promjene oka i kože te slabu adaptaciju na mrak ili noćnu sljepoću koje slijede degenerativne promjene u retini.

Iako je metabolizam vitamina A dobro reguliran, toksični učinak hipervitaminoze A događa se kao rezultat uzimanja vitamina A u suvišku ili kao štetni učinak neodgovarajuće terapije. Hipervitaminoza se događa kada je pohrana retinola i njegovih estera u jetri veća od 3000 µg/g tkiva ili kada je vrijednost vitamina u plazmi veća od 4,9 µmol/L. Kod starijih je osoba veća vjerojatnost od toksičnosti u nižim dozama jer je izloženost esterima retinola duža zbog odgođenog izlučivanja lipoproteina. Iako je mjerenje vrijednosti vitamina A najprikladnija i naširoko korištena metoda procjene statusa ipak nije idealan pokazatelj jer vrijednosti u krvi ne padaju dok jetrene

zalihe nisu ispod 20 µg/g. U početku su se koristile kemijske metode, koje se danas koriste samo ako nije dostupna HPLC metoda. Za poboljšanje specifičnosti i osjetljivosti kasnije su korištene metode uključivale ekstrakciju uzorka ili druge tehnike razdvajanja s fluorometrijskim ili spektrofotometrijskim mjerenjem. HPLC je omogućio poboljšanje specifičnosti, nižu granicu detekcije, točnost i reproducibilnost. Referentni interval za koncentraciju vitamina A u serumu za odrasle je iznad 1,05 µmol/L i vrijednosti veće od granice terapijskog raspona povezane su s dostatnim rezervama u jetri i koreliraju s uzimanjem vitamina (Shenkin i Roberts, 2012: 899; Čvorišćec i Čepelak, 2009: 366).

### 3. Vitamin E

Vitamin E je antioksidans koji djeluje kao čistač slobodnih radikala, a ima ulogu u staničnom disanju. Vitamin E naziv je za prehrambenu grupu prirodno dobivenih tokoferola i tokotrienola koji imaju aktivnost kao D- $\alpha$ -tokoferol. Oni su na sobnoj temperaturi viskozna ulja topiva u mastima. Osnovni prehrambeni izvor vitamina E su ulja i masti, osobito ulje pšeničnih klica, suncokretovo ulje, žitarice i orašasti plodovi.

Vitamin E apsorbira se u tankom crijevu u prisutnosti žuči. Većina oblika apsorbira se neselektivno i izlučuje u česticama hilomikrona zajedno s triacilglicerolom i kolesterolom. Dio vitamina E vezanog u hilomikronima se transportira i raspodjeljuje u periferna tkiva, uglavnom masna, uz pomoć lipoprotein lipaze. Jetra uzima ostatne hilomikrone u kojima je  $\alpha$ -tokoferol ugrađen u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) zajedno s  $\alpha$ -tokoferol prijenosnim proteinom ( $\alpha$ -TTP) koji omogućuje daljnju raspodjelu  $\alpha$ -tokoferola po tijelu. Vitamin E u plazmi se dalje raspodjeljuje u tkiva uz pomoć lipoproteina niske gustoće (LDL) i visoke gustoće (HDL). Raspodjela po tkivima ovisi o specifičnosti  $\alpha$ -TTP za povlaštenu pohranu u većini tkiva. Vitamin E izlučuje se preko žuči i u mokraći kao tokoferonska kiselina i njeni glukuronidi.

Prepoznata je važnost Vitamina E za neurološke i reproduktivne funkcije, zaštitu stanice od hemolize i za sprečavanje razvoja retinopatije u nedonoščadi. Inhibicija lančane reakcije slobodnih radikala u lipidnoj peroksidaciji najbolje je definirana uloga vitamina E. To se odvija uglavnom u polinezasićenim masnim kiselinama u membranskim fosfolipidima. Tokoferoli i tokotrienoli inhibiraju lipidnu peroksidaciju vezanjem radikala prije nego stignu reagirati sa susjednim postranim lancima masnih kiselina ili membranskim proteinima. Nastali tokoferol radikali mogu reagirati s dodatnim peroksidnim radikalima i stvaraju tokoferone ili se mogu regenerirati prijenosom elektrona askorbatu pri čemu nastaje askorbil radikal. To je sinergistički učinak vitamina E i C za smanjenje lipidne peroksidacije. Nadalje, unutar i vanstanična koncentracija vitamina C može kontrolirati količinu biološki aktivnog vitamina E u staničnoj membrani. Neke epidemiološke studije pokazale su povezanost između

smanjenog unošenja vitamina E i povišene učestalosti kroničnih bolesti. Nedonošćad i niska porođajna težina posebno su osjetljivi na nedostatak vitamina E, jer je prijenos vitamina E preko placente slab, a djeca imaju malo masnog tkiva u kojem se vitamin E pohranjuje. Nedostatak vitamina E je rijedak, ali može nastati u određenim stanjima kao što su: malapsorpcija masti uslijed cistične fibroze i kronične kolestaze kod djece koje mogu uzrokovati neuropatiju ili hemolitičku anemiju. Mutacija gena koji kodira transportni protein  $\alpha$ -TTP također može dovesti do jako niskih koncentracija  $\alpha$ -tokoferola pa mogu nastati neurološki simptomi kao cerebralna ataksija. Koncentracije se mogu normalizirati primjenom visokih doza vitamina E. Povišene vrijednosti vitamina E postižu se samo pretjeranim unosom. Dodatci prehrani su kontraindicirani kod osoba s poremećajem zgrušavanja uslijed nedostatka vitamina K i onih na antikoagulantnoj terapiji.

Procjena statusa Vitamina E moguća je funkcijskim metodama (zaštita hemolize eritrocita na dodatak peroksida ili inhibicija produkata lipidne peroksidacije) ili direktnim mjerenjem vitamina E u serumu. Funkcijski testovi su zahtjevniji i potrebno je više vremena za izvođenje pa je HPLC metoda za kvantifikaciju tokoferola u serumu metoda izbora. HPLC metoda omogućava točno i reproducibilno praćenje te ima mogućnosti simultanog praćenja više analita kao što je vitamin A i neki karoteni (Shenkin i Roberts, 2012: 904; Čvorišćec i Čepelak, 2009: 366).

## 4. Materijal i metode

Uzorci krvi bez antikoagulansa uzorkovani su natašte te je uzorak zamotan u tamnu foliju, centrifugiran i serum odvojen te u tamnom pohranjen na  $-20^{\circ}\text{C}$  do analize. Koncentracije vitamina nakon organske ekstrakcije mjerene su HPLC metodom uz detektor s nizom dioda (DAD). Za određivanje koncentracije vitamina A i E u serumu koristi se *in-house* HPLC metoda. Za ekstrakciju je potrebno 500  $\mu\text{L}$  uzorka seruma te 500  $\mu\text{L}$  radne otopine internog standarda (IS)  $\alpha$ -tokoferol acetata ( $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_3$ ). U smjesu se doda 2,5 mL n-heksana te se 15 min ekstrahira na vodoravnoj tresilici i zatim centrifugira (5 min, 3500 okretaja/min). Nakon centrifugiranja odvoji se 2 ml gornjeg organskog sloja i upari do suha u struji zraka. Suhi ostatak se otopi u 200  $\mu\text{L}$  metanola te se vorteksira. Otopljeni suhi ostatak se centrifugira (5 min, 10 000 okretaja/min) i 50  $\mu\text{L}$  supernatanta se injicira u HPLC sustav. Korišten je HPLC sustav Prominence Shimadzu s DAD detektorom, kolona za razdvajanje analita MN EC Nucleodur C18 Gravity 250/4.6 mm te mobilna faza metanol. Očitavanje rezultata na DAD detektoru provodi se na valnim duljinama: na 325 nm za vitamin A (retinol), 292 nm za vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol), 292 nm za IS (tokoferol acetat) te na 450 nm za  $\beta$ -karoten.

Metoda za određivanje koncentracije vitamina A i E koja se koristi u KZLD akreditirana je od strane Hrvatske akreditacijske agencije (HAA). U svakoj seriji uzoraka

analizira se i komercijalni kontrolni materijal proizvođača Recipe i Chromsystems te se dva puta godišnje sudjeluje u shemi vanjske kontrole kvalitete organizatora Reference Institute for Bioanalytics (RfB; Bonn, Njemačka).

Pretraživanjem pomoću BioNet programa dobiveni su podatci potrebni za analizu rezultata. Za razdoblje od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2018. izvučeni su podatci o broju uzoraka analiziranih za vitamin A i E te spol, dob i dijagnoza pacijenata kojima se određivala koncentracija vitamina. Pacijenti su podijeljeni u pet skupina prema radnoj dijagnozi (1 – cistična fibroza, 2 – probavne bolesti, 3 – dermatološke bolesti, 4 – neurološke bolesti, 5 – ostale dijagnoze koje nije bilo moguće razvrstati u četiri navedene). Statistička obrada podataka napravljena je pomoću programa MedCalc (17.2). Normalnost raspodjele svih varijabli ispitana je Kolmogorov-Smirnovljev testom. Za ispitivanje povezanosti vrijednosti vitamina A i E s dobi korišten je Paersonov koeficijent korelacije. Kako vrijednosti vitamina nisu slijedile normalnu razdiobu za usporedbu vrijednosti vitamina A i E prema spolu korišten je Mann-Whitney test, a za ispitivanje razlike u dobi ispitanika i vrijednosti vitamina A i E između skupina s različitim dijagnozama korišten je Kruskal-Wallis test. Statistička značajnost smatra se ako je  $p < 0,05$ .

## 5. Rezultati

Vrijednosti vitamina E u žena statistički su značajno viši nego u muškaraca, a median vrijednosti vitamina A također je viši kod žena, ali ta razlika nije statistički značajna (tablica 1).

**Tablica 1.** Vitamin A i E u muškaraca i žena

Spol	N	Median ( $\mu\text{mol/L}$ )	Percentile 5-95	P
Vitamin A				
Muškarci	235	1,22	0,43-2,34	0,153
Žene	279	1,33	0,58-2,53	
Vitamin E				
Muškarci	317	22,6	7,97-41,22	0,023
Žene	326	23,9	10,16-42,38	

Vrijednosti vitamina A i E koreliraju s dobi ispitanika tako da porastom dobi ispitanika vrijednosti vitamina rastu. Za vitamin A ( $N=514$ ) koeficijent korelacije iznosi  $r=0,4775$  ( $p < 0,001$ ), a za vitamin E ( $N=633$ )  $r=0,4779$  ( $p < 0,001$ ).

U tablici 2 i 3 prikazani su mediani vrijednosti vitamina A i E u ispitanika s različitim dijagnozama (1 – cistična fibroza, 2 – bolesti probave, 3 – kožne bolesti, 4 – neurološke bolesti, 5 – ostale bolesti). Kako je dokazana značajna ovisnost vrijed-

nosti vitamina i dobi, a i referentni intervali za vitamine A i E razlikuju se prema dobi, napravljena je i analiza dobi ispitanika između skupina s različitim dijagnozama.

**Tablica 2.** Vrijednosti vitamina A i dob ispitanika u skupinama s različitim dijagnozama

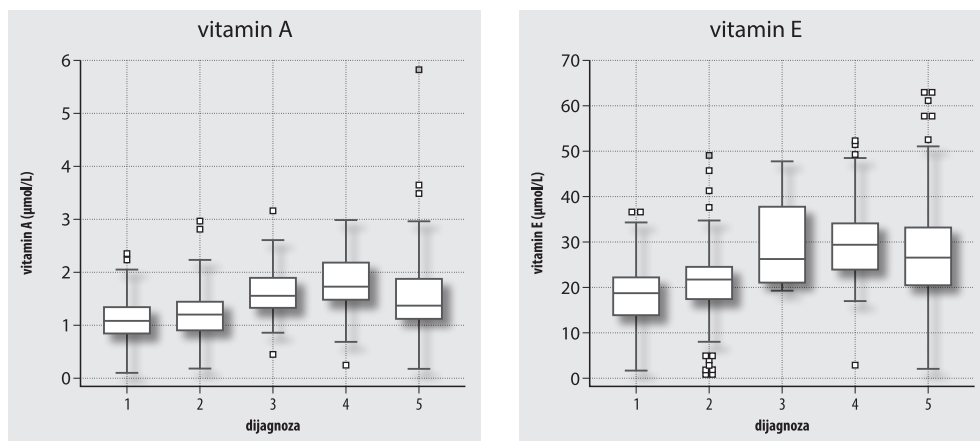
Dijagnoza	N	Dob (g)	Percentile 5-95	Vitamin A (μmol/L)	Percentile 5 - 95
Svi	514	12,0	1-69,0	1,29	0,54 - 2,43
1	168	12,0	1-27,1	1,09	0,40 - 1,80
2	130	6,0	1-31,0	1,22	0,59 - 2,02
3	28	21,5	5,8-71,9	1,56	0,83 - 2,67
4	53	56,0	1-79,9	1,73	0,79 - 2,96
5	135	13,0	0-71,8	1,35	0,53 - 2,88

**Tablica 3.** Vrijednosti vitamin E i dob ispitanika u skupinama s različitim dijagnozama

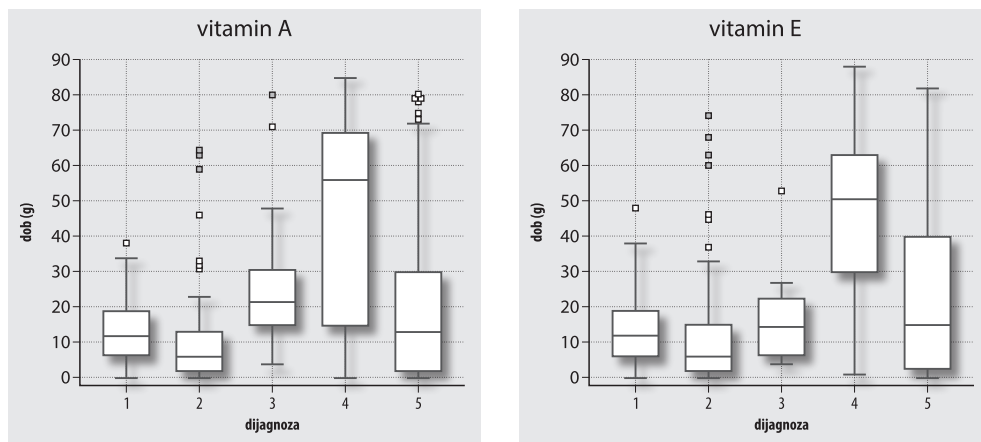
Dijagnoza	N	Dob (g)	Percentile 5-95	Vitamin E (μmol/L)	Percentile 5 - 95
Svi	643	15,0	1,0 - 71,0	23,3	9,0 - 41,9
1	168	12,0	1,0 - 27,1	18,8	5,2 - 28,1
2	135	6,0	1,0 - 36,0	21,8	5,0 - 31,8
3	8	14,5	/ - /	26,4	/ - /
4	164	50,0	2,7 - 79,0	29,5	19,1 - 46,3
5	159	15,0	0,0 - 69,0	26,6	10,5 - 48,5

Vrijednosti vitamina A i E statistički se značajno razlikuju između ispitanika s različitim dijagnozom ( $p < 0,001$ ) (slika 1).

**Slika 1.** Vrijednosti vitamina A ( $p < 0,001$ ) i vitamina E ( $p < 0,001$ ) u skupinama s različitim dijagnozama.



Analizom dobi ispitanika između skupina s različitim dijagnozama također je dokazana statistički značajna razlika i to u skupini kojoj je određen vitamin A ( $N=513$ ,  $p < 0,001$ ) i vitamin E ( $N=634$ ,  $p < 0,001$ ) (slika 2).

**Slika 2.** Dob ispitanika u skupinama s različitim dijagnozama za vitamin A ( $p < 0,001$ ) i vitamin E ( $p < 0,001$ )

U skupini s neurološkim bolestima (dijagnoza 4) dokazane su značajno najviše vrijednosti vitamina A i E, ali su analizom prema dobi i ispitanici značajno stariji (tablice 2 i 3, slika 1). Kako bi isključili utjecaj dobi na dobivene statistički značajne razlike u vrijednostima vitamina između skupina s različitim dijagnozama, ispitanici su podijeljeni su dobne skupine prema podjeli za referentne intervale (Shenkin i Roberts, 2012: 895). Za vitamin A, prema dijagnozama su analizirane tri skupine (1–6 g., 7–19 g. i odrasli s > 20 g.), a za vitamin E četiri skupine (< 1 g, 2–12 g., 13–19 g. te odrasli > 20 g.). U tablici 4 prikazani su medijani vrijednosti vitamina A i E te statistička značajnost njihovih razlika u različitim dijagnozama.

**Tablica 4.** Vrijednosti vitamina A i E u različitim dobnim skupinama i značajnost razlike prema dijagnozama

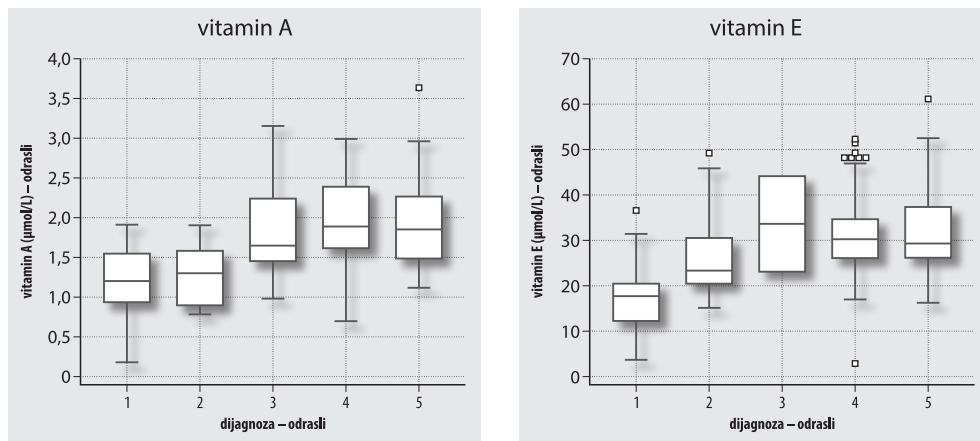
Dob	N	Median ( $\mu\text{mol/L}$ )	Percentile 5 - 95	P
Vitamin A				
1-6 g.	174	1,14	0,43 – 1,781	0,1769
7-19 g.	184	1,19	0,55 – 2,23	0,0335
> 20 g.	156	1,69	0,78 – 2,92	< 0,001
Vitamin E				
< 1 g	62	22,1	3,44-40,4	0,0691
2-12 g.	207	21,5	7,51-32,3	0,2775
13-19 g.	95	19,6	8,57-30,5	0,0013
> 20 g.	279	28,7	14,1-46,9	< 0,001

Statistički značajna razlika vrijednosti vitamina prema dijagnozi dobivena je u skupini odraslih (tablica 4 i slika 3) te u skupini adolescenata, ali nije dokazana u sku-



pini dojenčadi i mlađe djece. Dobivena je granična značajnost za razliku u vrijednostima vitamina E prema dijagnozama kod najmlađe djece (< 1 godine).

**Slika 3.** Vrijednosti vitamina A i E u različitim dijagnozama u skupini odraslih (> 20 godina)



## 6. Rasprava i zaključak

Vitamini imaju važnu ulogu u zdravlju i još značajniju u bolesti, a posebno u nekim kliničkim stanjima kada je smanjen njihov unos u organizam. Vitamini imaju brojne uloge u organizmu, a jedna od značajnijih je njihova uloga u obrani organizma.

Analiza vrijednosti vitamina koji su određeni tijekom dviju godina pokazali su značajne razlike između spola. Vitamin E značajno je viši kod žena u odnosu na muškarce, a za vitamin A median vrijednosti također je viši kod žena u odnosu na muškarce, ali ta razlika nije statistički značajna. Dobiveni rezultati mogu se objasniti razlikama u građi tijela u muškaraca i žena. Naime, muškarci imaju niži udio masnog tkiva (12 – 18 %) od ukupne mase, dok žene imaju veći, čak 21 – 28 %. Kao što je u uvodu navedeno, vitamini A i E, uz vitamine K i D topivi su u mastima, a time se i nakupljaju u masnom tkivu. Tako žene koje imaju veći udio masnog tkiva u odnosu na muškarce, imaju i veće zalihe vitamina A i E koje su u ravnoteži s vrijednostima u biološkim tekućinama kao što je krv i plazma.

Vitamini A i E koreliraju s dobi i ta ovisnost njihovih vrijednosti također se može povezati s udjelom masnog tkiva u kojem se navedeni vitamini tope i talože. Novorođenče ima oko 10 do 12 % masnog tkiva i ta je količina uglavnom ista do puberteta. Ulaskom u pubertet događaju se veće razlike u količini masnog tkiva pri čemu djevojke trebaju imati do 25 % masnog tkiva, a dječaci oko 15 %. Kako starimo postotak masnog tkiva raste sporije. Porast udjela masnog tkiva tijekom života sigurno ima

utjecaj na razlike vrijednosti vitamina u različitim dobnim skupinama, tj. na značajnu ovisnost vrijednosti vitamina o starosnoj dobi.

Pregledom vrijednosti vitamina određenih u periodu od dvije godine uočeno je da su zatražene u ispitanika s nekoliko bolesti za koje imaju dijagnostičku i prognostičku važnost. Ispitanici su podijeljeni u grupe prema različitim bolestima koje su bile zastupljenije u broju dovoljnom za analizu podataka. Analizom vrijednosti vitamina prema različitim dijagnozama utvrđena je značajna razlika vrijednosti vitamina A i E između četiri najviše zastupljene bolesti: cistična fibroza, bolesti probavnog sustava, dermatološke i neurološke bolesti.

U prvim opisima bolesti cistične fibroze prije 60 godina opisan je nedostatak vitamina A. Godinama se raspravljala uloga vitamina u bolesti, a zna se da nedostatak vitamina ima važnu ulogu u zdravlju ljudi od rođenja pa do smrti. Posebna važnost dana je vitaminima topivim u mastima, pogotovo kod bolesnika s cističnom fibrozom zbog poremećaja unosa probavnim sustavom, a čak se i infekcije dišnog sustava kod takvih bolesnika povezuju s nedostatkom vitamina. Bolesnici s cističnom fibrozom ne unose dovoljno hranjivih tvari prehranom, a posebno masti koje su važne za unos vitamina A, D, E i K koji su topivi u mastima. Zbog slabe apsorpcije masti uz ostale hranjive tvari dolazi do značajnog nedostatka vitamina pa se u terapiji uzimaju različiti dodaci prehrani koji sadrže enzime, vitamine i druge hranjive tvari koji se zbog osnovne bolesti nedovoljno unose u organizam. Ukoliko se vitamini ne uzimaju u duljem periodu može doći do značajnog nedostatka, iako to u kliničkom stanju nije jasno vidljivo. Vitaminima sudjeluju u brojnim procesima u organizmu, a u bolesnika s cističnom fibrozom su još značajniji i važno je stalno unošenje u obliku pripravaka s visokim udjelom kako bi nadoknadili manjak vitamina koji se nedostatno unose hranom. Kod takvih bolesnika važna je i stalna kontrola vrijednosti vitamina u krvi tijekom cijelog života kako bi se moglo na vrijeme reagirati jer snižene vrijednosti u krvi ukazuju na prazne rezerve i slabo uzimanje terapije. Vrijednosti vitamina A u krvi mogu biti normalne i ukoliko su rezervama iscrpljene, ali ukoliko su vrijednosti jako niske ukazuju i na prazne rezerve.

Naši su rezultati pokazali da bez obzira na pripravke s visokim udjelom vitamina koje uzimaju bolesnici s cističnom fibrozom, oni i dalje imaju najniže koncentracije vitamina A i E. Opisane su teške kliničke slike bolesnika s cističnom fibrozom kao posljedica sniženih vrijednosti vitamina A kao što su sljepoća i oslabljen imunološki odgovor, a snižene vrijednosti vitamina E mogu dovesti do neuroloških poremećaja, mišićne slabosti i demencije. Nedostatak vitamina E kod bolesnika s cističnom fibrozom pokazuje oslabljenu rezistenciju LDL-a na oksidaciju i dovodi do hemolitičke anemije. Svakako je potrebno napomenuti i mogući štetni učinak vitamina A kod uzimanja visokih doza i nakupljanja u organizmu. Iako vrijednosti u krvi nisu pouzdan dokaz rezervi u tkivima, ipak je to najčešće korištena metoda, ali više za dokazivanje nedostatka dok bi za provjeru hipervitaminoze poželjno bilo pratiti i druge parametre (Carr i McBratney, 2000: 14).

Vitamini imaju značajnu ulogu u kroničnim poremećajima probavnog sustava. Nedostatak hranjivih tvari ima i patogeni potencijal u razvoju poremećaja probave kao što su upalne bolesti crijeva. Probavni sustav je mjesto u kojem se vitamini apsorbiraju iz hrane ili dodataka prehrani pa je čest slučaj da kod poremećaja probave dođe do hipovitaminoze (Rossi et al., 2016: 1357). Naši rezultati su pokazali da su vrijednosti vitamina A i E u ispitanika s poremećajima probave veće od vrijednosti u skupini s cističnom fibrozom, ali su značajno manje od vrijednosti u ostalim skupinama. U toj je skupini najviše ispitanika mlađe životne dobi, ali i nakon statističke analize prema dobnim skupinama vrijednosti su i dalje ostale niske. Bolesnici često uzimaju dodatke prehrani bez nadzora liječnika, ali takvi dodaci imaju pozitivan učinak na liječenje pa je poželjna konstantna nadomjesna prehrana i kontrola suradljivosti.

Vitamini topivi u mastima imaju važnu ulogu i u dermatologiji, posebno važnu ulogu imaju kao antioksidansi i već se pedeset godina koriste kao važan sastojak kozmetičkih proizvoda jer štite kožu od različitih štetnih učinaka. Iako je protektivna uloga vitamina u kožnim bolestima već dugo poznata, zahtjevi za određivanjem vitamina u krvi u takvim dijagnozama je rijetka. Među našim rezultatima bilo je samo 5,4 % zahtjeva za određivanjem vitamina A i 1,2 % vitamina E pa je teško interpretirati rezultate i utvrditi značajnost određivanja vitamina u dermatološkim bolestima.

Vitamini topivi u mastima imaju značajnu ulogu i u neurološkim bolestima i o tome postoje brojni radovi. Posebno je dobro proučena uloga vitamina E u neurološkim bolestima i za njega je dokazano da sudjeluje u nekoliko molekularnih mehanizama povezanih s nastankom Alzheimerove bolesti (Grimm, 2016: 291). Značajan je udio zahtjeva za određivanjem vrijednosti vitamina u neurološkim bolestima, a posebno za vitamin E. Od ukupnog broja udio određivanja u neurološkim bolestima je za vitamin A 10,3 %, a za vitamin E 26,1 % određivanja. U skupini s neurološkim bolestima median vrijednosti vitamina A i E su najviši u odnosu na druge skupine ispitanika s različitim dijagnozama, ali svakako treba napomenuti da su u toj skupini i najstariji ispitanici. Nakon podjele ispitanika prema dobi i analize pojedinih grupa prema dijagnozama i dalje su vrijednosti vitamina najviše u neuroloških ispitanika, ako zanemarimo vitamin E kod dermatoloških bolesti sa samo osam ispitanika što nije dovoljno za statističku obradu.

U literaturi su prikazani suprotni rezultati u bolesnika s Alzheimerovom bolesti koji su praćeni na terapiji vitaminskih pripravaka. Dobiveni su heterogeni rezultati i zaključeno je da postoje bolesnici koji imaju dobar odgovor na terapiju ili uopće ne odgovaraju na vitaminske dodatke (Grimm, 2016: 291). Brojni radovi opisuju i važnu ulogu vitamina A u neurologiji iako je manjem broju ispitanika s neurološkim poremećajem zatraženo određivanje vitamina A. Smatra se da je vitamin A važan nutrijent i ima važnu ulogu u imunološkom odgovoru i u razvoju mozga. Glavni metabolit vitamina A je retinoična kiselina koja je odgovorna za neuroimunološku funkciju

i ovisi o koncentraciji vitamina A u krvi. Poznato je da retinoična kiselina u mozgu posreduje u drugim signalnim putevima i u interakcijama je s drugim nuklearnim receptorima. Retinoična kiselina u krvi ima važnu ulogu s porastom tolerancije i snižavanjem upale preko T-limfocita. Sve navedeno govori o koristi vitamina A u neurološkim bolestima, posebno u multiploj sklerozi. Potrebna su dodatna istraživanja i kliničke studije u kojima bi se ispitanici dugoročno pratili tijekom uzimanja vitaminskih dodataka prehrani kako bi se potvrdila uloga vitamina A u neurološkim bolestima i zaštiti mozga (Fragoso, 2014: 291).

U zaključku možemo reći da se ne pridaje dovoljna pažnja pretragama kao što su vrijednosti vitamina u krvi i one se u dijagnostičkom smislu smatraju luksuzom i nevažnima u odnosu na druge parametre u laboratorijskoj dijagnostici. Naša je studija pokazala da je praćenje vrijednosti vitamina važno, osobito u nekim kliničkim stanjima. U stanjima, kao što su cistična fibroza i probavne bolesti, snižene vrijednosti vitamina posljedica su osnovne bolesti, što može dovesti do kliničkog pogoršanja i dodatnih komplikacija uzrokovanih nedostatkom vitamina. U drugim stanjima kao što su dermatološki i neurološki poremećaji, osnovna bolest ne dovodi do sniženih vrijednosti vitamina, ali su vitamini važni za poboljšanje stanja bolesnika jer različitim mehanizmima djeluju korisno i smanjuju nastale simptome (zaštita kože i živčanog sustava). Iz svega navedenog smatramo da je status vitamina u organizmu, a time i u biološkim uzorcima koristan liječniku kao mogućnost praćenja bolesti i dodatnog uzimanja vitaminskih pripravaka, ali i bolesniku jer mu omogućuje uvid u uspješnost uzimanja terapije koja djeluje pozitivno na osnovnu bolest i na poboljšanje njegovog općeg stanja.

## Literatura

1. Carr, S. i McBratney, J. 2000. The role of vitamins in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93 (Suppl. 38): 14–19.
2. Čvorišćec, D. i Čepelak, I. 2009. Štrausova medicinska biokemija. Medicinska naklada Zagreb.
3. Fragoso, Y. D. et al. 2014. The evidence for a beneficial role of vitamin A in multiple sclerosis. *NS Drugs*, 28 (4): 291–299.
4. Grimm, M. O. W. et al. 2016. The Impact of Vitamin E and Other Fat-Soluble Vitamins on Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 17, 1785.
5. Keen, M. A. i Hassan, I. 2016. Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*, 7: 311–315.
6. Rossi, R. E. et al. 2016. The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: a systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28 (12): 1357–1364.
7. Shenikin, A. i Roberts, N. B. 2012. Vitamins and Trace Elements. U: *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, ur. Burtis, C. A. et al. St Louis Missouri: Elsevier Inc.



## **Clinical application and significance of monitoring vitamins A and E in serum**

### **Abstract**

Vitamins are important for developing and maintaining people's health. The vitamins are grouped by their structural and functional similarities and their solubility. Vitamins A, D, E and K are better soluble in fats, while vitamin B complex and vitamin C are water-soluble. Monitoring the value of vitamins is important for certain diseases, especially in terms of their significance for the prognosis of a disease. The aim of this paper was to analyse the values of vitamins A and E in serum samples for a period of two years. Significant differences in the values of vitamin A were demonstrated between men and women. Vitamins A and E depend on the age of the examinees, so the reference intervals were divided by age. The values of vitamins A and E differ significantly according to the diagnoses and after division by age, in adults. The vitamin status of patients is important to the doctor for illness and therapy monitoring, but also for the patient, as it provides insight into the success of the therapy.

Key words: vitamin A, vitamin E, measurement, diagnosis, therapy