

Uloga vitamina D u ovaca

M. Ružić, A. Shek Vugrovečki*, D. Špoljarić, B. Špoljarić, M. Šimpraga, I. Žura Žaja, S. Milinković Tur, N. Poljičak Milas, J. Miljković, M. Živković, A. Sluganović i M. Popović



Sažetak

Nepotpuna prehrana životinja pa tako i ovaca, može dovesti do narušavanja homeostaze organizma, smanjenja proizvodnje, pojave bolesti pa i do uginuća. Vitamin D označava skupinu usko povezanih tvari koje posjeduju antirahitičnu aktivnost. Među vitaminima jedinstven je po tome što je jedini koji se u organizam ne unosi samo hranom (sijeno, a u mesojeda hrana animalnog podrijetla), već se u organizmu (koži) stvara i uz pomoć sunčeve svjetlosti. Uobičajeno je da pašno držane ovce rijetko kad trebaju dodatke vitamina D. To je stoga jer ovce ukoliko su izložene UVB zračenju, odnosno sunčevoj svjetlosti mogu nadoknaditi manjak vitamina D u hrani sintezom vitamina D unutar kože. No, ukoliko je izloženost ovaca suncu

smanjena dugotrajnom naoblakom ili uzgojem u zatvorenom te kada je sadržaj vitamina D₂ u hrani nizak, tada unesena količina vitamina D može biti nedostatna. U janjadi se deficit vitamina D očituje pojavom rahitisa, a u odraslih ovaca pojavom osteomalacije te hipokalcemije. U ovaca se obično javlja u kasnom graviditetu, ali je zabilježena i u životinja različite dobi. Slijedom svega navedenoga cilj je ovoga preglednoga rada je upoznati doktore veterinarske medicine s novim saznanjima o ulogama i metabolizmu vitamina D u ovaca te njegovom značenju za zdravlje i održavanje proizvodnih sposobnosti jedinke, odnosno stada.

Ključne riječi: vitamin D, ovce, metabolizam, deficit, toksičnost

Uvod

Vitamini su definirani kao skupina složenih organskih spojeva neophodnih za život jedinke da bi se održao fiziološki rast, razvoj i reprodukciju, a nedostatak u prehrani prouzroči i različite bolesti. U organizam ih je potrebno unositi u malim količinama, mikrogramima ili miligramima dnevno, najčešće hranom.

Nepravilan vitaminsko-mineralni sastav hrane za životinje pa tako i u ovaca, dovodi do smanjenja proizvodnje, pojave bolesti pa i do njihovog uginuća što može prouzročiti i ekonomske gubitke za svakog uzgajivača. Nedostatak ovih hranjivih tvari slabi imunost sustav životinja zbog čega su podložnije raznim

Marko RUŽIĆ, dr. med. vet., Medikal Lux d.o.o., Hrvatska, doktorand, dr. sc. Ana SHEK VUGROVEČKI*, dr. med. vet., docentica (Dopisni autor, e-mail: ana.shek@vef.unizg.hr), dr. sc. Daniel ŠPOLJARIĆ, dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Branimira ŠPOLJARIĆ, dr. med. vet., docentica, dr. sc. Miljenko ŠIMPRAGA, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Ivona ŽURA ŽAJA, dr. med. vet., docentica, dr. sc. Suzana MILINKOVIĆ TUR, dr. med. vet., redovita profesorica, dr. sc. Nina POLJIČAK MILAS, dr. med. vet., redovita profesorica, Josip MILJKOVIĆ, dr. med. vet., asistent, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Mario ŽIVKOVIĆ, Gea-com d.o.o., Budačka rijeka 79b, Hrvatska; Anamaria SLUGANOVIĆ, dr. med. vet., Novartis Hrvatska d.o.o., Hrvatska; dr. sc. Maja POPOVIĆ, dr. med. vet., redovita profesorica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

bolestima. U ovaca koje proizvode veliku količinu mlijeka, mesa ili vune, janje veći broj janjadi pa su i veće potrebe za vitaminima i mineralima. O tome je potrebno voditi računa te prilagoditi količinu vitaminskog unosa hranom i potrebama organizma u datom trenutku.

Vitamin D označava skupinu usko povezanih tvari koje posjeduju antirahitičnu aktivnost. Postoji oko deset provitamina koji, nakon zračenja, tvore tvari različitih antirahitičnih aktivnosti. Dva istaknuta i najvažnija člana ove grupe su ergokalciferol (vitamin D₂) i kolekalciferol (vitamin D₃).

Vitamin D je jedan od vitamina topivih u mastima koji se pohranjuje u jetri i potkožnom masnom tkivu ljudi i životinja, što im osigurava rezervu toga vitamina u razdobljima kada je potreba za njime u organizmu povećana. Vitamin D regulira procese crijevne apsorpcije i bubrežnog izlučivanja kalcija i fosfora, ugradnju i mobilizaciju spomenutih minerala u kosti, ovisno o potrebama organizma i razini minerala u krvi (Holick, 2007.). Međutim, u posljednja dva desetljeća brojna su istraživanja u ljudi utvrdila da mnoge stanice posjeduju receptore za vitamin D te da je stoga vitamin D potreban za mnoge ključne stanične, metaboličke i imunološke procese. Tako su, osim iz koštanog tkiva, receptori aktivnog metabolita vitamina D izolirani i iz gušterače, nuzštine žlijezde, koštane srži, određenih stanica jajnika i mozga, endokrinih stanica želuca, epitela mliječne žlijezde, kožnih fibroblasta te keratinocita (Machlin i Sauberlich, 1994.). Broj receptora za vitamin D ciljnog tkiva određuje biološki odgovor na vitamin D (Goff, 2015.).

Poznato da je nedostatak vitamina D povezan i s mnogim zdravstvenim poremećajima koji nisu vezani za koštani sustav poput: autoimunih bolesti, hipertenzije i tumora (Zhang i Naughton, 2010., Lappe i sur., 2017.). Ta novija saznanja da u ljudi vitamin

D ima uloge koje nisu samo vezane za funkciju, odnosno zdravlje koštanoga sustava, nameću pitanja o njegovim ulogama i u veterinarskoj medicini, a time i u farmskih životinja. Stoga, cilj ovog preglednog rada bio je upoznati doktore veterinarske medicine s novim saznanjima o ulogama i metabolizmu vitamina D u ovaca te njegovom značenju za zdravlje i održavanje proizvodnih sposobnosti jedinke, odnosno stada.

Metabolizam vitamina D u ovaca

Vitamin D je jedinstven po tome što je jedini vitamin koji se ne unosi u organizam samo hranom (sijeno, a u mesojeda hrana animalnog podrijetla), već se u organizmu (koži) stvara uz pomoć sunčeve svjetlosti. On je neophodan je za rast kostiju (u odraslih jedinki za održavanje fiziološke strukture i sastava koštanog sustava), regulaciju koncentracije kalcija i fosfora u kostima i krvi te za staničnu komunikaciju (Borel i sur., 2015.).

Mnoga saznanja o metabolizmu i funkciji vitamina D dobivena temeljem podataka prikupljenih na istraživanjima provedenim na štakorima, a manji dio na drugim vrstama životinja. Nedostatak specifičnih testova za metabolite vitamina D i visoka cijena radioaktivno obilježenih metabolita spriječili su istraživanja metabolizma vitamina D u farmskih životinja te se premalo zna o metabolizmu vitamina D u životinjskim vrstama poput preživača. Poteškoće u proučavanju metabolizma vitamina D u preživača i drugih vrsta pridonose i činjenica da postoji vitamin D₂ (biljnog podrijetla) i vitamin D₃ (animalnog podrijetla, sintetiziran u organizmu ljudi ili životinja) te njihovih mnogih metabolita u tjelesnim tekućinama (Horst i sur., 1979., 1981.). Vitamin D je prisutan u dva glavna oblika, D₂ (ergosterol) i D₃ (kolekalciferol).

Vitamin D₂

Vitamin D₂ (ergosterol) se sintetizira pod djelovanjem ultraljubičastog B (UVB) zračenja na ergosterol u gljivama i kvascu (a često se u malim količinama nalaze na biljkama pa ga sadrži i sijeno) i konzumira se iz biljne prehrane (sijeno) (Black i sur., 2017., Cardwell i sur., 2018.). Sijeno npr. leguminoza koje je konzervirano na način da je sačuvalo većinu svojih listova i zelenu boju sadrži priličnu količinu vitamina D, dok trave sadrže manju količinu. Umjetno sušeno sijeno i ono sušeno u štali sadrži manje vitamina D nego sijeno pravilno osušeno na sunčevom svjetlu. No čak i sijeno koje je odmah nakon košnje sušeno u mraku, sadrži određenu količinu vitamina D, tako da se određena količina vitamina D nalazi i u kukuruznoj silaži (Maynard i sur., 1979.).

Vitamin D₃

Kolekalciferol (D₃) je glavni prehrambeni izvor vitamina D i uglavnom je prisutan u hrani životinjskog podrijetla. No, otprilike 80 % vitamina D₃, ovisno o vremenu kojem je organizam bio izložen suncu, se proizvodi endogeno u koži iz 7-dehidrokolesterola djelovanjem UV svjetla. Hrana može sadržavati i metabolite vitamina D, 25-hidroksi kolekalciferol i vrlo male količine dihidroksi-kolekalciferola, ali to su iznimke (Borel i sur., 2015.).

Endogena fotobiosinteza vitamina D₃ ovisi o izloženosti kože sunčevoj svjetlosti koja sadrži dovoljno ultraljubičastog B zračenja (Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2016.). Na kvalitetu i količinu ultraljubičastog B zračenja utječu zemljopisna širina i godišnje doba. Kada je sunce nisko na nebu (zimi), više se ultraljubičastog B zračenja raspršuje i apsorbira putujući kroz ozonski omotač, u usporedbi s vremenom kada je sunce visoko na nebu (ljeti) (Webb i sur., 1988.).

U najsjevernijim područjima Zemaljske kugle, iznad 39. stupnja zemljopisne širine, niska razina ultraljubičastog B zračenja rezultira nedostatnom sintezom provitamina D₃ iz 7-dehidrokolesterola u koži tijekom izlaganja sunčevoj svjetlosti u razdoblju od listopada do ožujka. To bi moglo dovesti do niske koncentracije vitamina D u krvi ovaca uzgojenih na tako visokim zemljopisnim širinama. Teško je pronaći literaturu koja kvantificira optimalne razine ultraljubičastog zračenja za ovce (Webb i sur., 1988., Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2016., Nemeth i sur., 2017.).

Resorpcija vitamina D

Crijeva

Vitamin D se zajedno s mastima apsorbira iz tankog crijeva kao i svi vitamini topljivi u mastima. Za apsorpciju mu je potrebna prisutnost žučnih soli (Braun, 1986.) i lecitina (fosfolipida), koji formiraju vanjsku membranu micela. Iz micela zajedno s masnim kiselinama i monoglicerolima ulazi u enterocite, u kojima se stvaraju hilomikroni (transkorniti oblici masti). Hilomikroni u kojima su osim vitamina topljivih u mastima i neutralne masti, kolesterol i fosfolipidi te apolipoproteini napuštaju enterocite egzocitozom i ulaze u limfni sustav životinja. Zbog duljeg vremena zadržavanja hrane u distalnom dijelu crijeva najviše se i u najvećim količinama apsorbira iz ilealnog dijela (Norman i Henry, 2007.). Iako se ranije smatralo da su mikroorganizmi sposobni razgrađivati vitamin D u buragu u neaktivne metabolite (Sommerfeldt i sur., 1981.), novija istraživanja pokazuju suprotno. U istraživanju kojeg su proveli Hymøller i Jensen (2010.) nisu utvrdili razgradnju vitamina D u buragu visokoproduktivnih krava. S obzirom da su ovce također preživači pa vjerojatno i mikroorganizmi buraga ne razgrađuju vitamin D₂. Prethodno spomenuti autori

su u sadržaj buraga kroz fistulu buraga dodali ergokalciferol i kolekalciferol. No, kasnijom analizom buragova sadržaja oba su oblika vitamina D pronađena u istim koncentracijama što ukazuje da mikropopulacija u buragu nije neutralizirala vitamin D (Hymøller i Jensen, 2010.).

Norman i Collins u svom istraživanju (1994.) navode da se apsorbira samo 50 % oralno unesene doze vitamina D (ergokalciferol ili kolekalciferol, ili oba). Braithwaite i sur. (1972.) dokazali su da mlade ovce s visokim potrebama za kalcijem apsorbiraju ga u većoj mjeri i efikasnije nego starije ovce koje imaju manjim potrebama. Poboljšanje u apsorpciji i efikasnost apsorpcije pojavljuje se za vrijeme gravidnosti i laktacije te u razdoblju nedostatka kalcija u organizmu i u starijih životinja (Braithwaite i sur., 1972.)

No, s obzirom na to da se prilikom dnevne izloženosti sunčevoj svjetlosti obično proizvodi dovoljna količina vitamina D₃, ne čudi što tijelo nije razvilo učinkovitiji mehanizam za apsorpciju nutritivnog vitamina D₂ (Norman i Collins, 1994.). Isti autori navode i da učinkovito liječenje rahitisa trljanjem ulja jetre bakalara po koži ukazuje na to da se vitamin D₂ može apsorbirati kroz kožu.

Koža

Četiri su važne varijable koje selektivno određuju količinu vitamina D₃ koja će se fotokemijski proizvesti izlaganjem kože sunčevoj svjetlosti (Norman i Henry, 2007.). Dvije su glavne varijable: vrijeme izlaganja ili intenzitet ultraljubičastog svjetla (UV) i njegova odgovarajuća valna duljina. Treća važna varijabla koja određuje sintezu vitamina D₃ u koži je stvarna koncentracija 7-dehidrokolesterola prisutnog u koži, dok je četvrta - koncentracija melanina u koži, odnosno boja kože. Što je koža tamnija, potrebno je duže vrijeme za

pretvaranje 7-dehidrokolesterola u vitamin D₃ (Norman i Henry, 2007.).

Prisutnost provitamina 7-dehidrokolesterola u epidermisu i u masnom tkivu kože dobro je poznata. Vitamin D₃ sintetizira se u koži mnogih biljnjaka i svezeda, uključujući i ljude, štakore, svinje, konje, perad, ovce i govoda. Kolekalciferol nastao UV zračenjem 7-dehidrokolesterola u koži apsorbira se i transportira krvlju, ponajprije vezan za gama-globulin te odmah postaje dostupan za daljnji metabolizam (Imawari i sur., 1976.).

Za preživače na ispaši gotovo sav biološki aktivan vitamin D, jer su zelene trave siromašni izvori vitamina D dolazi dermalnom fotobiosintezom (Smith i Wright, 1984.). Pigmentirane ovce s debelim runom u usporedbi s ostrizanim ovcama s bijelim glavama i nogama sintetiziraju manje vitamina D₃. Jer mnogi preživači unose vitamin prilikom lizanja dlake, dio vitamina D₃ koji se stvara u koži i na koži završava u probavnom sustavu (Dittmer i Thompson, 2011.)

Istraživanje Sommerfeldta i sur. (1981.) pokazalo je da preživači različito metaboliziraju i oralno unesen vitamin D, ovisno o obliku. Prethodno navedeni autori prikazali su ukupnu radioaktivnost ([³H] vitamin D₂ + [³H] vitamin D₃ metaboliti) u plazmi teladi koji su oralno primili jednake količine radioaktivnog vitamina D₂ i vitamina D₃. Dokazali su da je vitamin D₃ je bio preferirani oblik prilikom resorpcije. Nije utvrđeno koji čimbenici ili svojstva oralno unesenog vitamina D₂ dovode do slabije resorpcije u preživača (Sommerfeld i sur., 1981.).

Regulacija

Nakon što vitamin D uđe u sistemsku cirkulaciju, hidroksilira se u jetri u glavni cirkulirajući oblik 25-hidroksivitamin D (25-(OH)D) - kalcidiol. Ovaj metabolit se dalje hidroksilira u bubrezima u biološki aktivan oblik, 1,25-dihidroksivitamin D (1α, 25-(OH)2D), odnosno kalcitriol

(Holick, 2007.). U usporedbi s kalcitriolom, zbog duljeg poluživota, veće koncentracije u serumu i činjenice da je slabije reguliran paratiroidnim hormonom koncentracija kalcidiola je pouzdaniji pokazatelj za određivanje koncentracije vitamina D (Adams i sur., 1982., Holick, 2009.).

Kao odgovor na serumske koncentracije kalcija i fosfata proizvodnja aktivnog oblika vitamina D, 1,25-(OH)₂D, odnosno kalcitriola je pažljivo regulirana paratiroidnim hormonom. Povećana koncentracija PTH-a u krvi povećava koncentraciju kalcija u krvi, potičući osteoklaste koji razrađuju koštano tkivo što dovodi do otpuštanja kalcija u krv i aktivnu crijevnu apsorpciju kalcija (Brenza i sur., 1998., Bouillon i Suda, 2014., Hardcastle i Dittmer, 2015.).

Kalcitriol uglavnom djeluje autokrino kao kočimbenik u ekspresiji mnogih gena. Na primjer, geni uključeni u staničnu proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu i proizvodnju baktericidnih bjelančevina stanice regulirani su unutarstaničnim kalcitriolom.

Prisutnost kalcitriola u stanici pojačava i djelovanje enzima koji sudjeluju u njegovom katabolizmu pa samo mala količina kalcitriola dospije iz stanice u cirkulaciju. Stoga možemo zaključiti da se aktivacija, djelovanje i inaktivacija aktivnog oblika vitamina D odvija unutar stanice, čime se izbjegavaju njegove visoke koncentracije u organizmu, što bi moglo dovesti do hiperkalcemije (Holick, 2007.).

Uloga vitamina D u ovaca

Vitamin D u svom aktivnom obliku 1,25-dihidroksikolekalciferolu, nazvanog kalcitriol, ima znatan učinak na crijeva, bubrege i kosti svih životinja pa tako i ovaca. Svojim djelovanjem povratnom spregom pospješuje apsorpciju kalcija i fosfata iz crijeva u izvanstaničnu tekućinu čime sudjeluje u nadzoru koncentracije

kalcija i fosfata u krvi. Vrijeme potrebno da ovaj učinak postaje djelotvoran za otprilike dva dana, a to je vrijeme potrebno da u crijevnim epitelnim stanicama sintetiziraju bjelančevine koje prenose kalcij. Bjelančevina u membranama stanica crijevnog epitela prenosi kalcij u staničnu citoplazmu. Iz citoplazme kalcij olakšanom difuzijom prolazi bazolateralnu membranu stanica. Razina apsorpcije kalcija proporcionalna je broju bjelančevina koje prenose Ca, odnosno količini transporta Ca koji se prenio putem bjelančevina (Guyton i Hall, 2017.).

Kalcitriol ima učinak i na stvaranje i aktivaciju osteoklasta kostiju putem stimulacije liganda za aktivaciju receptora nuklearnog čimbenika. Osim toga, kalcitriol smanjuje transkripciju kalcitonina i PTH-a te potiče reapsorpciju kalcija u distalnim tubulima bubrega tako što povećava transport kroz epitel bubrežnih kanalića (iz primarne mokraće) pa na taj način smanjuje i njihovo izlučivanje mokraćom. Smatra se da je taj učinak slab te da nema preveliko značenje u kontroli nad koncentracijom kalcija i fosfata u izvanstaničnoj tekućini (Guyton i Hall, 2017.). Kalcitriol isto tako regulira razinu i fosfata povećavajući crijevnu apsorpciju (Colotta i sur., 2017.). Iako se fosfat uglavnom apsorbira samostalno, vitamin D ipak pospješuje i prolazak fosfata kroz epitel probavnog trakta. Smatra se da je to izravni učinak kalcitriola, ali možda nastaje tek sekundarno, kao posljedica njegovog djelovanja na apsorpciju kalcija, pri čemu je kalcij posrednik u prijenosu fosfata (Guyton i Hall, 2017.).

Jedan od najzanimljivijih učinaka vitamina D u suvremenoj medicini je onaj koji ima na prevenciju bolesti (Lean i sur., 2014.). Iako je ovaj vitamin najpoznatiji kao antirahitični, odnosno za prevenciju osteomalacije i hipokalcemije, on svojim učinkom djeluje i na suzbijanje drugih bolesti i poremećaja u organizmu poput

mastitisa, metritisa, ketoze, zaostajanje posteljice i prolapsa maternice (Erb i sur., 1985., Stevenson i Call, 1988., Starič, 2010., Lean i sur., 2014., Martinez i sur., 2018.). Smatra se da imunostanice i upalne stanice mogu pretvarati 25(OH)D u kalcitriol koji djeluje na aktivnost, dijeljenje i diferencijaciju nekih stanica imunostanica sustava (Martinez i sur., 2018.).

Prisutnost receptora vitamina D u reproduktivnom sustavu žena (Lerchbaum i Obermayer-Pietsch, 2012.) i ženki različitih vrsta, kao što su ovce (Cleal i sur., 2017.), koze (Yao i sur., 2017.), miševi (Shahbazi i sur., 2011.) i štakori (Zarnani i sur., 2010.) te u reproduktivnih organa ovnova (Jin i sur., 2015., Yao i sur., 2018.) ukazuje na to da vitamin D može utjecati i na reproduktivne sposobnosti navedenih vrsta, među njima i ovaca. Nekoliko studija na ljudima pokazalo je da je nedostatak vitamina D prije i tijekom graviditeta povezan sa smanjenim reproduktivnim uspjehom i povećanim rizikom da će plod biti kroz gestacijski period manji, pri rođenju manje tjelesne mase ili imati smanjeni opseg glave (Gernand i sur., 2013., Chen i sur., 2017., Mumford i sur., 2018., Wang i sur., 2018.).

Novija istraživanja potvrđuju ulogu vitamina D u reprodukciji ovaca. Handel i sur. 2016. godine prikazuju pozitivnu korelaciju ukupne koncentracije kalcidiola u serumu ovaca s brojem janjadi i stopu preživljavanja janjadi u prvoj godini života (Handel i sur., 2016.). Nakon toga, studija Zhoua i sur. (2019.) ispitala je reproduktivne osobine i status vitamina D u škotskih brdskih ovaca. Ova studija nije zabilježila značajnu povezanost između statusa vitamina D ovaca i broja ojanjenih ili odbijenih janjadi, no koncentracije 25(OH)D₃ i ukupnog 25(OH)D bile su pozitivno povezane s porođajnom težinom janjadi, posebice blizanaca (Zhou i sur., 2019.). Utvrđeno je da su i krave hranjene s dodatkom kalcidiola proizvodile više

kolostruma koji je u sebi sadržavao više IgG antitijela i tako imao bolji učinak na telad (Martinez i sur., 2018.).

Dnevne potrebe ovaca za vitaminom D

Potrebe za vitaminom D u odraslih ovaca iznose 5 do 6 IU/kg tjelesne mase na dan, osim za rano odbijenu janjad koja ima potrebu od 6 do 7 IU/kg na dan (Pugh i Baird, 2012.).

Uobičajeno, pašno držane ovce rijetko trebaju dodatke vitamina D (Aiello i sur., 2016.). Ovce mogu nadoknaditi manjak vitamina D u hrani, ukoliko su izložene UVB zračenju i sintezom vitamina D unutar kože (Nemeth i sur., 2017.). No, ukoliko je izloženost ovaca suncu smanjena dugotrajnom naoblakom ili uzgojem u zatvorenom te kada je sadržaj vitamina D₂ u hrani nizak, unesena količina vitamina D može biti nedostatna (Aiello i sur., 2016.). Isti autori navode da su ukoliko u hrani nedostaje kalcij ili fosfor ili kada je njihov omjer nepovoljan (poželjan je od 1:1 do 2:1) potrebe za vitaminom D povećane.

Za ovce koje su držane u zatvorenom prostoru duže od 2 do 4 tjedna, kao što su janjad koja se drži u zatvorenom, vitamin D treba dodavati u prehranu. Većina komercijalnih mineralnih soli za ovce sadržavaju dodane vitamine A, D i E. Dodavanje vitamina D u prehranu ovaca svih kategorija mora se zbog mogućeg izazivanja toksičnosti raditi s iznimnim oprezom uz nadzor veterinarara (Aiello i sur., 2016.).

Deficit

Nedostatak vitamina D u preživača manifestira se: smanjenim apetitom i rastom, probavnim smetnjama, rahitisom, ukočenim hodom, otežanim disanjem, razdražljivost, općom slabosti te ponekad tetanusom i grčevima. Mladunčad preživača može biti

mrtvorodena, slaba ili deformirana. Klinički znaci vezani za koštani sustav počinje oticanjem i zadebljavanjem metakarpalnih i metatarzalnih kostiju, a završavaju deformacijom, odnosno izvrtanjem kostiju – rahitisom (Bikle i sur., 1995.). Rahitis se uobičajeno razvija u brzorastuće janjadi koja se drži u zatvorenim stajama bez izravne sunčeve svjetlosti ili se hrani zelenom krmom koja sadrži visoke količine karotena (antagonist vitamina D) (Mearns i sur., 2008.). Povećana incidencija rahitisa u janjadi također je povezana sa sjevernim krajevima (Ujedinjeno Kraljevstvo), razdobljima smanjenja sunčeve svjetlosti i hranidbom s krmom s niskim udjelom fosfora (Dittmer i Thompson, 2011.).

U odraslih životinja pri nedostatku vitamina D dolazi do osteomalacije - kosti postaju krhke i lako se lome te može zbog loma kralježaka doći do paralize stražnjeg dijela tijela (Rosenberg i sur., 2007.).

Jedna od posljedica nedostatka vitamina D u odraslih ovaca je i hipokalcemija, odnosno snižena koncentracija kalcija u krvi. U ovaca se obično javlja u kasnom graviditetu, ali je zabilježena u i životinja različite dobi. Bolest se javlja kada organizam ne mobilizira dovoljno kalcija iz kostiju kako bi održao homeostazu ili kada određeni spojevi poznati kao oksalati vežu kalcij. Uloga hipovitaminoze D u hipokalcemiji nije u potpunosti istražena, iako je poznato da koncentracija vitamina D sezonski fluktuiraju i može tijekom zime doseći kritično niske razine. Aplikacija 2000 IU/kg održavat će tijekom zimskog razdoblja zadovoljavajuću koncentraciju vitamina D (Smith i sur., 1989.).

Osim hipokalcemije, zabilježeno je da je oko 20 % ovaca s graviditetnom toksemijom također blago hipokalcemično s koncentracijom kalcija u serumu manjom od 1,9 mmol/L, što je vjerojatno povezano

sa slabom hidroksilacijom vitamina D u ovaca s teškim oštećenjem masnog tkiva jetre (Aitken, 2007.).

Utvrđeno je da ovce i više ovise o nutritivnim izvorima vitamina D od koza, što vjerojatno objašnjava zašto postoji relativno malo prijavljenih slučajeva rahitisa u koza (Kohler i sur., 2013.). Uz iznimku nedavno opisane genetske mutacije u ovaca *corriedale* koja je slična autosomalnom recesivnom hipofosfatemijijskom rahitisu u ljudi, svi objavljeni slučajevi rahitisa u ovaca imaju nutritivno podrijetlo (Dittmer i sur., 2009., Zhao i sur., 2011.).

Toksičnost vitamina D

Današnja široka uporaba vitamina D₃ (kolekalciferola) u komercijalnim dodatcima hrani za kućne ljubimce, stoku i dojenčad te multivitaminским pripravcima i kao rodenticida, povećava rizik od unosa prevelikih doza i razvoja toksičnosti u ovaca. Različite biljne vrste za koje je dokazano da imaju visoku koncentraciju analoga vitamina D mogu biti potencijalni izvor toksičnosti vitamina D₃ u stoke (Aiello i sur., 2016.). Utvrđeno je da je vitamin D₃ otprilike deset puta toksičniji od vitamina D₂ (Chen i Bosmann, 1964., Hunt i sur., 1972.). Zabilježeno je da toksičnost vitamina D₃ prouzroči hiperkalcemiju i generaliziranu kalcifikaciju uglavnom mekih tkiva (Long, 1984.).

Zaključna razmatranja

Vitamin D ima mnoge funkcije u organizmu, od regulacije razine kalcija i fosfata, homeostaze do modulacije imunološkog sustava; promiče urođenu i stečenu imunološku funkciju, kojom se poboljšava obrambeni sustav organizma. Zbog složenosti metabolizma vitamina D i raznolikosti njegovih metabolita potrebna su daljnja istraživanja o njegovoj ulozi u bolestima ovaca.

Zahvale

Ovaj je rad dio je projekta Inovativni funkcionalni proizvodi od janječeg mesa (IP-2016-06-3685) financiranog od Hrvatske zaklade za znanost. Istraživanja su dio EU projekta KK.01.2.1.02.0293.

Literatura

- ADAMS, J. S., T. L. CLEMENS, J. A. PARRISH and M. F. HOLICK (1982): Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N. Engl. J. Med.* 306, 722-725. 10.1056/NEJM198203253061206
- AIELLO, S. E., M. A. MOSES and D. G. ALLEN (2016): The Merck veterinary manual (11th ed.), Merck, Kenilworth.
- AITKEN, I. D. (2007): Diseases of sheep (4th ed.), Blackwell Publishing, Oxford, UK, 369. 10.1002/9780470753316
- BIKLE, D. D., J. W. BLUNT and P. BORDIER (1995): Vitamin an skincancer. *J. Nutr.* 125, 1709-1714.
- BLACK, L. J., R. M., LUCAS, J. L. SHERRIFF, L. O. BJÖRN and J. F. BORNMAN (2017): In: Pursuit of Vitamin D in Plants. *Nutrients*, 9 136. 10.3390/nu9020136
- BOREL, P., D. CAILLAUD and N. CANO (2015): Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Crit. Rev. Sci.* 55, 1193-1205. 10.1080/10408398.2012.688897. 10.1080/10408398.2012.688897
- BOUILLON, R. and T. SUDA (2014): Vitamin D: calcium and bone homeostasis during evolution. *Bonekey Rep.* 3, 480. 10.1038/bonekey.2013.214
- BRAITHWAITE, G. D., R. F. GLASCOCK and S. H. RIAZUDDIN (1972): Studies on the transfer of the calcium across the ovine placenta and incorporation into the foetal skeleton. *Br. J. Nutr.* 27, 417-424. 10.1079/BJN19720107
- BRAUN, F. (1986): Effect of bile on intestinal calcium and vitamin D absorption. *Animal experiment studies in swine. Wien Klin. Wochenschr. Suppl.* 166, 1-23.
- BRENZA, H., L. C. KIMMELJEHAN, F. JEHAN, T. SHINKI, S. WAKINO, H. ANAZAWA, T. SUDA and H. F. DELUCA (1998): Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase gene promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 1387-1391. 10.1073/pnas.95.4.1387
- CARDWELL, G., J. F. BORNMAN, A. P. JAMES and L. J. BLACK (2018): A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D. *Nutrients* 10, 1498. 10.3390/nu10101498
- CHEN, Y., B. ZHU, X. WU, S. LI and F. TAO (2017): Association between maternal vitamin D deficiency and small for gestational age: evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 7, e016404. 10.1136/bmjopen-2017-016404
- CHEN, P. S. J. and H. B. BOSMANN (1964): Effect of vitamin D2 and D3 on serum calcium and phosphorus in rachitic chicks. *J. Nutr.* 83, 133-139. 10.1093/jn/83.2.133
- CLEAL, J. K., M. R. HARGREAVES, K. R. POORE, J. C. Y. TANG, W. D. FRASER, M. A. HANSON and L. R. GREEN (2017): Reduced fetal vitamin D status by maternal undernutrition during discrete gestational windows in sheep. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 8, 370-381. 10.1017/S2040174417000149
- COLOTTA, F., B. JANSSON and F. BONELLI (2017): Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J. Autoimmun.* 85, 78-97. 10.1016/j.jaut.2017.07.007
- DITTMER, K. E. and K. G. THOMPSON (2011): Vitamin D metabolism and rickets in domestic animals: a review. *Vet. Pathol.* 48, 389-407. 10.1177/0300985810375240
- DITTMER, K. E., K. G. THOMPSON and H. T. BLAIR (2009): Pathology of inherited rickets in Corriedale sheep. *J. Comp. Pathol.* 141, 147-155. 10.1016/j.jcpa.2009.04.005
- ERB, H. N., R. D. SMITH, P. A. OLTENAU, R. B. GUARD, C. L. HILLMAN, P. A. POWERS, M. C. SMITH and M. E. WHITE (1985): Path model of reproductive disorders and performance, milk fever, mastitis, milk yield and culling in Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 68, 3337-3349. 10.3168/jds.S0022-0302(85)81244-3
- GERNAND, A. D., H. N. SIMHAN, M. A. KLEBANOFF and L. M. BONDAR (2013): Maternal serum 25-Hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 398-404. 10.1210/jc.2012-3275
- GOFF, J. P. (2015): Vitamins, In: Reece W.O., Erickson H. H., Goff, J. P. and Uemura E. E. (ed.): *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, Thirteenth Edition, John Wiley & Sons, Inc. Published 2015 by John Wiley & Sons, Inc., pp. 545-546.
- GUYTON, C. A. i J. E. HALL (2017): *Medicinska fiziologija - udžbenik*, 13. izdanje / Andreis, I.; Kukolja Taradi, S., Taradi, M. (ur.), Zagreb: Medicinska naklada, str. 985.
- LONG, G. G. (1984): Acute toxicosis in swine associated with excessive dietary intake of vitamin D. *JAVMA* 184, 164-170.
- HANDEL, L., K. WATT, J. PILKINGTON et al. (2016): Vitamin D status predicts reproductive fitness in a wild sheep population. *Sci. Rep.* 6, 18986. 10.1038/srep18986 10.1038/srep18986
- HARDCASTLE, M. R. and K. E. DITTMER (2015): Fibroblast growth factor 23: a new dimension to diseases of calcium-phosphorus metabolism, *Vet. Pathol.* 52, 770-784. 10.1177/0300985815586222
- HOLICK, M. F. (2007): Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357, 266-281. 10.1056/NEJMra070553
- HOLICK, M. F. (2009): Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 19, 73-78. 10.1016/j.annepidem.2007.12.001
- HORST, R. L., E. T. LITLEDIKE, J. L. RILEY and J. L. NAPOLI (1981): Quantitation of vitamin D and its metabolites and their plasma concentration in five species of animals. *Anal. Biochem.* 116, 189-203. 10.1016/0003-2697(81)90344-4

28. HORST, R. L., R. M. SHEPARD, N. A. JORGENSEN and H. F. DELUCA (1979): The determination of the vitamin D metabolites on a single plasma sample: Changes during parturition in dairy cows. *Arch. Biochem. Biophys.* 192, 512. 10.1016/0003-9861(79)90121-8
29. HUNT, R. D., F. G. GARCIA and R. J. WALSH (1972): A comparison of the toxicity of ergocalciferol and cholecalciferol in Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J. Nutr.* 102, 975-986. 10.3390/metabo10090371 10.1093/jn/102.8.975
30. HYMØLLER, L. and S. K. JENSEN (2010): Stability in the rumen and effect on plasma status of single oral doses of vitamin D and vitamin E in high-yielding dairy cows, *J. Dairy Sci.* 93, 5748-5757. 10.3168/jds.2010-3338
31. IMAWARI, M., K. KIDA and D. S. GOODMAN (1976): The transport of vitamin D and its 25-hydroxy metabolite in human plasma. Isolation and partial characterization of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D binding protein, *J. Clin. Invest.* 58, 514-523. 10.1172/JCI108495
32. JIN, H., Y. HUANG, G. JIN, Y. XUE, X. QIN, X. YAO and W. YUE (2015): The vitamin D receptor localization and mRNA expression in ram testis and epididymis. *Anim. Reprod. Sci.* 153, 29-38. 10.1016/j.anireprosci.2014.12.007
33. KOHLER, M., F. LIEBER, H. WILLEMS, L. MERBOLD and A. LIESEGANG (2013): Influence of altitude on vitamin D and bone metabolism of lactating sheep and goats. *J. Anim. Sci.* 91, 5259-5268. 10.2527/jas.2013-6702
34. LAPPE, J., M., D. TRAVERS-GUSTAFSON, K. M. DAVIES, R. R. RECKER and R. P. HEANEY (2017): Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 85, 1586-1591. 10.1093/ajcn/85.6.1586
35. LEAN, I. J., P. J. DEGARIS, P. CELLI, D. M. MCNEILL, R. M. RODNEY, R. DAVID and D. R. FRASER (2014): Influencing the future: interactions of skeleton, energy, protein and calcium during late gestation and early lactation. *Anim. Prod. Sci.* 54, 1177-1189. 10.1071/AN14479
36. LERCHBAUM, E. and B. OBERMAYER-PIETSCH (2012): Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur. J. Endocrinol.* 166, 765-778. 10.1530/EJE-11-0984
37. MARTINEZ, N., R. M. RODNEY, E. BLOCK, L. L. HERNANDEZ, C. D. NELSON, I. J. LEAN and J. E. P. SANTOS (2018): Effects of prepartum dietary cation-anion difference and source of vitamin D in dairy cows: health and reproductive responses. *J. Dairy Sci.* 101, 2563-2578. 10.3168/jds.2017-13740
38. MACHLIN, L. J. and H. E. SAUBERLICH (1994): New views on the function and health effects of vitamins. *Nutrition* 10, 25. 10.1097/00017285-199401000-00006
39. MAYNARD, L. A., J. K. LOOSLI, H. F. HINTZ and R. G. WARNER (1979): *Animal nutrition*, 7th edition. McGraw-Hill, New York.
40. MEARNS, R., S. F. SCHOLES, M. WESSELS, K. WHITAKER and B. STRUGNELL (2008): Rickets in sheep flocks in northern England. *Vet. Rec.* 162, 98-99. 10.1136/vr.162.3.98
41. MUMFORD, S. L., R. A. GARBOSE, K. KIM et al. (2018): Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6, 725-732. 10.1016/S2213-8587(18)30153-0
42. NEMETH, M. V., M. R. WILKENS and A. LIESEGANG (2017): Vitamin D status in growing dairy goats and sheep: Influence of ultraviolet B radiation on bone metabolism and calcium homeostasis. *J. Dairy Sci.* 100, 8072-8086. 10.3168/jds.2017-13061
43. NORMAN, A. W. and E. D. COLLINS (1994): Correlation between vitamin D receptor allele and bone mineral density. *Nutr. Rev.* 52, 147-149. 10.1111/j.1753-4887.1994.tb01409.x
44. NORMAN, A. W. and H. C. HENRY (2007): Vitamin D. In: Zempleni, J., Rucker, R. B. McCormick, D. B. and Suttle, J. W. (Ed.) "Handbook of vitamins", fourth edition, CRC Press, Boca Raton. Pp. 47-99. 10.1201/9781420005806.ch2
45. PUGH, D. G. and A. N. BAIRD (2012). *Sheep and goat medicine*. Maryland Heights, Mo, Elsevier/Saunders., p. 26.
46. ROSENBERG, S., U. WEHR and H. BACHMANN (2007): Effect of vitamin D-containing plant extracts on osteoporotic bone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 103, 596-600. 10.1016/j.jsbmb.2006.12.085
47. SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE ON NUTRITION. Vitamin D and Health (2016): available at https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf (November, 2021.)
48. SHAHBAZI, M., M. JEDDI-TEHRANI, M. ZAREIE, A. SALEK MOGHADDAM, M. M. AKHONDI, M. BAHMANPOOR, M. R. SADEGHI and A. H. ZARNANI (2011): Expression profiling of vitamin D receptor in placenta, decidua and ovary of pregnant mice. *Placenta* 32, 657-664. 10.1016/j.placenta.2011.06.013
49. SMITH, B. S. and H. WRIGHT (1984): Relative contributions of diet and sunshine to the overall vitamin D status of the grazing ewe. *Vet. Rec.* 115, 537-538. 10.1136/vr.115.21.537
50. SMITH, B. S. W., H. WRIGHT and K. G. BROWN (1989): Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on the vitamin D status of ewes and their lambs. *Vet. Rec.* 120, 199-201. 10.1136/vr.120.9.199
51. SOMMERFELDT, J. L., R. L. HORST, E. T. LITLEDIKE, D. C. BEITZ and J. L. NAPOLI (1981): Metabolism of orally administered [3H] vitamin D2 and [3H] - vitamin D~ by dairy calves. *J. Dairy Sci.* 64 (Suppl. 1): 157.
52. STARIĆ, J. (2010): Dynamics of biochemical markers of bone metabolism in dairy cows treated with high dose of vitamin D3 as prevention against periparturient hypocalcaemia (PhD thesis). Ljubljana: Veterinary faculty.
53. STEVENSON, J. S. and E. P. CALL (1988): Reproductive disorders in the periparturient dairy

- cow. *J. Dairy Sci.* 71, 2572-2583. 10.3168/jds.S0022-0302(88)79846-X
54. WANG, H., Y. XIAO, L. ZHANG and Q. GAO (2018): Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 175, 146-150. 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010
55. WEBB, A., R. L. KLINE and M. F. HOLICK (1988): Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67, 373-378. 10.1210/jcem-67-2-373
56. YAO, X., M. A. EI-SAMAHY, H. YANG, X. FENG, F. LI, F. MENG, H. NIE and F. WANG (2018): Age-associated expression of vitamin D receptor and vitamin D-metabolizing enzymes in the male reproductive tract and sperm of Hu sheep. *Anim. Reprod. Sci.* 190, 27-38. 10.1016/j.anireprosci.2018.01.003
57. YAO, X., G. ZHANG, Y. GUO, M. EL-SAMAHY, S. WANG, Y. WAN, L. HAN, Z. LIU, F. WANG and Y. ZHANG (2017): Vitamin D receptor expression and potential role of vitamin D on cell proliferation and steroidogenesis in goat ovarian granulosa cells. *Theriogenology* 102, 162-173. 10.1016/j.theriogenology.2017.08.002
58. ZARNANI, A. H., M. SHAHBAZI, A. SALEK-MOGHADDAM, M. ZAREIE, M. TAVAKOLI, J. GHASEMI, S. REZANIA, A. MRAVEJ, E. TORKABADI, H. RABBANI and M. JEDDI-TEHRANI (2010): Vitamin D₃ receptor is expressed in the endometrium of cycling mice throughout the estrous cycle. *Fertil. Steril.* 93, 2738-2743. 10.1016/j.fertnstert.2009.09.045
59. ZHANG, R. and D. P. NAUGHON (2010): Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr. J.* 9, 65. 10.1186/1475-2891-9-65
60. ZHAO, X., K. E. DITTMER, H. T. BLAIR, K. G. THOMPSON, M. F. ROHSCHILD and D. J. GARRICK (2011): A novel nonsense mutation in the DMP1 gene identified by a genome-wide association study is responsible for inherited rickets in Corriedale sheep. *PLoS One* 6, p. e21739. 10.1371/journal.pone.0021739
61. ZHOU, P., T. G. MCEVOY, A. C. GILL, N. R. LAMBE, C. R. MORGAN-DAVIES, E. HURST, N. D. SARGISON and R. J. MELLANB (2019): Investigation of relationship between vitamin D status and reproductive fitness in Scottish hill sheep. *Sci. Rep.* 9, 1162. 10.1038/s41598-018-37843-6.

Vitamin D function in sheep

Marko RUŽIĆ, DVM, Medikal Lux d.o.o., Croatia, student of doctoral study, Ana SHEK VUGROVEČKI, DVM, PhD, Assistant Professor, Daniel ŠPOLJARIĆ, DVM, PhD, Associate Professor, Branimira ŠPOLJARIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Miljenko ŠIMPRAGA, DVM, PhD, Full Professor, Ivona ŽURA ŽAJA, DVM, PhD, Assistant Professor, Suzana MILINKOVIĆ TUR, DVM, PhD, Full Professor, Nina POLJIČAK MILAS, DVM, PhD, Full Professor, Josip MILJKOVIĆ, DVM, Assistant, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia; Mario ŽIVKOVIĆ, Gea-com d.o.o., Budačka rijeka 79b, Croatia; Anamaria SLUGANOVIĆ, DVM, Novartis Croatia d.o.o., Croatia; Maja POPOVIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia

The incomplete nutrition of animals, including sheep, can lead to a disruption of homeostasis, reduced production, development of disease, and even animal death. Vitamin D refers to a group of closely related substances that possess antirachitic activity. This is the only vitamin that is not only taken into the organism by way of dietary origin (hay, food of animal origin in carnivores), but is also synthesised in the body (skin) with the help of sunlight. Typically, grazing sheep rarely need vitamin D supplements. This is because sheep can compensate for the lack of vitamin D in their food by synthesizing vitamin D in the skin if they are exposed to UVB radiation or sunlight. However, if sheep exposure to the sun is

reduced by prolonged bad weather or indoor animal breeding, and when the vitamin D₂ content of the diet is low, then the animal may have insufficient vitamin D consumption. In lambs, vitamin D deficiency is manifested by rickets, and in adult sheep by osteomalacia and hypocalcaemia. In sheep, this usually occurs in late pregnancy but has been observed in animals of all ages. Following the above, the aim of this review is to acquaint veterinarians with new knowledge about the roles and metabolism of vitamin D in sheep and its importance for the health and maintenance of productive abilities of the individual animal or herd.

Key words: *vitamin D; sheep; metabolism; deficiency; toxicity*