Koncentracija vitamina D u djece liječene u KBC Split zbog novodijagnosticirane akutne limfoblastične leukemije

Mirčeta, Meri

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:878640

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Meri Mirčeta

KONCENTRACIJA VITAMINA D U DJECE LIJEČENE U KBC SPLIT ZBOG NOVODIJAGNOSTICIRANE AKUTNE LIMFOBLASTIČNE LEUKEMIJE

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc.dr.sc. Joško Markić, dr.med.

Split, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Meri Mirčeta

KONCENTRACIJA VITAMINA D U DJECE LIJEČENE U KBC SPLIT ZBOG NOVODIJAGNOSTICIRANE AKUTNE LIMFOBLASTIČNE LEUKEMIJE

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc.dr.sc. Joško Markić, dr.med.

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Vitamin D 2

1.2. Akutna limfoblastična leukemija (ALL) 12

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 22

3. MATERIJALI I METODE 24

3.1. Ispitanici 25

3.2. Metode prikupljanja podataka 25

3.3. Statistička obrada podataka 25

3.4. Etička načela 26

4. REZULTATI 27

5. RASPRAVA 32

6. ZAKLJUČAK 36

7. POPIS LITERATURE 38

8. SAŽETAK 58

9. SUMMARY 60

10. ŽIVOTOPIS 62

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Jošku Markiću na pristupačnosti, strpljenju, brojnim stručnim savjetima i vođenju kroz proces izrade diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima, braći i svim mojim prijateljima na neizmjernoj potpori, ljubavi i razumijevanju tijekom svih godina studiranja.

1. UVOD

1.1. Vitamin D

Usprkos imenu, vitamin D ne možemo svrstati u klasične vitamine budući da ga ljudski organizam ne dobiva isključivo prehranom. Vitamin D je steroidni prohormon, a njegova aktivna forma je ligand za transkripcijske faktore (1). Skupina vitamina D obuhvaća više vitamina koji se međusobno razlikuju u strukturi, ali kad se govori o vitaminu D u užem smislu misli se na vitamin D2 (ergokalciferol) i D3 (kolekalciferol). Primarni izvor vitamina D je koža. Naime, više od 90% vitamina D u organizmu čini vitamin D3 sintetiziran u koži pod utjecajem ultraljubičastih B (UVB) zraka, a manje od 10% je vitamin D unesen hranom. U hrani životinjskog porijekla se nalazi vitamin D3 (kolekalciferol), a vitamin D2 se može naći u hrani biljnog porijekla i gljivama te se ne može sintetizirati u koži (2, 3). Količina sintetiziranog vitamina D ovisi o dobi pojedinca, površini izložene kože, trajanju izloženosti, geografskim čimbenicima, primjeni preparata za zaštitu od UV zraka i količini pigmenta u koži (4, 5). Majčino mlijeko sadrži jako malo vitamina D, točnije 22 jedinice po litri (15-50 j/L) u vitamin D suficijentne majke (6).

Metabolizam

Sinteza vitamina D započinje oksidacijom kolesterola u 7-dehidrokolesterol (7-DHC). Zatim se 7-DHC transportira u membrane keratinocita i fibroblasta u epidermis kože. Pod utjecajem UVB zraka dolazi do termo-izomerizacije posredovane fotolizom (7). Događa se konverzija 7-DHC-a u prekolekalciferol (previtamin D3) koji je prirodno nestabilan te se odmah, pod utjecajem tjelesne temperature, pretvara u kolekalciferol (vitamin D3) i apsorbira u krv (8). Da bi postali biološki aktivni, sintetizirani i hranom uneseni vitamini D3 i D2 moraju proći dvije enzimske konverzije: 25-hidroksilaciju u jetri i 1α-hidroksilaciju u bubregu. Nakon apsorpcije u krv, 85-88% ukupnog vitamina D se transportira u jetru preko vitamin D vezajućeg proteina (*vitamin D binding protein,* VDBP), a 12-15% vitamina D odlazi u jetru vezano za albumin (9-11). Oko 1% vitamina D je slobodno u plazmi. U jetri citokrom P450 25-hidroksilaza (CYP2R1) dodaje OH-skupinu na 25. ugljik kolekalciferola i na 25. ugljik ergokalciferola. Nastaje kalcidiol, 25-hidroksivitamin D3 koji je glavni cirkulirajući oblik vitamina D3 te erkalcidiol, 25-hidroksivitamin D2 (12-15). Dobiveni metabolit 25-(OH)D također cirkulira u krvi vezan za VDBP te se prenosi do bubrega gdje se

događa 1α-hidroksilacija, a vitamin D postaje potpuno hormonski aktivan. U bubregu mitohondrijska citokrom P450 25-(OH)D-1α-hidroksilaza (CYP27B1) pretvara 25-(OH)D u 1α,25-dihidroksivitamin D. Na taj način nastaje najaktivnija forma vitamina D2 ili erkalcitriol i najaktivnija forma vitamina D3, kalcitriol (15, 16-22). Eliminacija aktivnog oblika vitamina D započinje djelovanjem enzima 24-α-hidroksilaze u bubregu (CYP24A1) koji dodaje OH skupinu na 24.ugljik i tako pretvara 1α,25-dihidroksivitamin D u kalcitroičnu kiselinu, topljivu u vodi, a 25-hidroksivitamin D u inaktivnu formu: 24,25-dihidroksivitamin D (23-25). Metaboliti vitamina D se izlučuju u žuč, nakon što se konjugiraju s glukuronskom ili sulfatnom kiselinom. Nakon toga se izlučuju u tanko crijevo i podliježu enterohepatičnoj cirkulaciji. Otkriveno je da se samo 3% cirkulirajućih metabolita vitamina D izluči urinom ili fecesom. Dnevna ekskrecija vitamina D u ljudi iznosi 1-7 μg, uglavnom preko stolice, uz pomoć žučnih soli. Male količine se pojavljuju u urinu (26, 27).

Djelovanje

Vitamin D je odgovoran za funkcioniranje koštanog i mišićnog sustava sudjelujući u metabolizmu kalcija i fosfata. Primarna uloga vitamina D je homeostaza kalcija, no tijekom proteklih godina je uočena njegova uloga u staničnoj proliferaciji, diferencijaciji, moduliranju imunološkog odgovora i apoptozi. Svoje djelovanje vitamin D ispunjava na dva načina: genomskim i negenomskim mehanizmima (7). Djelovanje vitamina D na gene je posredovano vitamin D receptorom (VDR). Naime, vitamin D se u stanici veže za VDR, a potom stvara homodimere VDR/VDR ili heterodimere VDR/RXR (retinoid x receptor) koji prepoznaju i vežu se za transkripcijski faktor IIB (TFIIB) (28, 29). Taj kompleks se potom veže za *Vitamin D response element* (VDRE) tj. promotorsku regiju ciljnih gena na DNA i dovodi do transkripcijske supresije ili aktivacije gena koji su regulirani vitaminom D (30). Procjenjuje se da postoji 300-800 gena koji su pod regulacijom 1α,25-hidroksivitamina D (31). Osim tkiva koja su odgovorna za homeostazu kalcija i fosfata, VDR je nađen u još 36 drugih vrsta tkiva i stanica u organizmu (Tablica1) (32). Također 1-α-hidroksilaza je, osim u bubregu, pronađena u endotelnim stanicama, glatkim mišićnim stanicama krvnih žila i u aktiviranim makrofazima, a naziva se perifernom hidroksilazom (33). U miševa, VDR je izoliran čak i u t-tubulima kardiomiocita (34). Istraživanja su pokazala da 1α,25$(OH)_2$D ima brzi učinak na kardiomiocite potpomažući relaksaciju miokarda, što implicira da ima važnu funkciju u

dijastoli. Pretpostavlja se da vitamin D utječe na kontraktilnost preko mehanizma koji je neovisan o serumskom kalciju, a povezan je s intracelularnim sarkoplazmatskim kalcijem (35).

VDR gen je lociran na 12. kromosomu i sastoji se od 9 egzona. Kodira nuklearni hormonski receptor, VDR, koji je intracelularni receptor i pripada steroidno-tiroidnoj obitelji nuklearnih receptora (7). Postoji nekoliko značajnih VDR polimorfizama povezanih s bolestima: diabetes mellitus (DM), artritis, autoimune bolesti, esencijalna hipertenzija i astma (36, 37). Neka istraživanja čak povezuju jednonukleotidne polimorfizme u VDR genu s Parkinsonovom bolesti, dok postoje naznake da je i autoimuna tiroidna bolest također povezana s nedostatkom vitamina D (38, 39).

Tablica 1. Stanice, tkiva i organi s ekspresijom vitamin D receptora (32)

Masno tkivo	Koža	Posteljica
Kosti	Folikul dlake	Maternica
Hrskavica	Bubreg	Jajnik
Glatki mišići	Fetalna jetra	Sjemenik
Srčani mišić	Pluća	Pasjemenik
Fetalno mišićno tkivo	Mozak	Zaušna žlijezda
Nadbubrežna žlijezda	Paratiroidna žlijezda	Retina
Tumorske stanice	Hipofiza	Koštana srž
Želudac	Timus	B- stanice gušterače
Tanko crijevo	Štitnjača	Osteoblasti
Debelo crijevo	Dojka	B i T limfociti

CYP2R1 gen je lociran na 11. kromosomu i kodira enzim 25-hidroksilazu, potreban za hidroksilaciju vitamina D u jetri (7). Neke studije govore u prilog tome da određeni polimorfizam u CYP2R1 genu (rs10741657) povećava rizik za razvoj DM-a tip 1 u dvije etnički različite populacije (40, 41). Polimorfizam rs10877012 je povezan s niskom razinom 25-(OH)D u pacijenata s gestacijskim dijabetesom (42).

CYP27B1 gen je lociran na 12. kromosomu, a kodira enzim 1α-hidroksilazu koji je odgovoran za hidroksilaciju 25-hidroksivitamina D u bubregu te pretvaranje u njegovu konačnu aktivnu formu (7). Polimorfizam gena CYP27B1 (rs10877012) povećava rizik razvoja dijabetesa tip 1 u egipatskoj i engleskoj populaciji (42, 43). Štoviše, pronađen je sinergizam među polimorfizmima: GG genotip CYP2R1 i CC genotip CYP27B1 zajednički

povećavaju rizik od dijabetesa tip 1 te je u takvih pojedinaca niska razina vitamina D i kalcija u krvi. Moguće objašnjenje ovog sinergizma leži u činjenici da polimorfizam CYP2R1 gena uzrokuje nedostatak enzima i posljedično nisku razinu 25-hidroksivitamina D, tj. premalo supstrata za aktivnu formu vitamina D. To dovodi do predispozicije za nastanak tip 1 dijabetesa (7, 41).

CYP24A1 gen je odgovoran za inaktivaciju aktivnog oblika vitamina D. Nalazi se na 20. kromosomu, a kodira treći citokrom koji sudjeluje u metabolizmu vitamina D: 24-α-hidroksilazu koja djeluje i na 25-(OH)D i na 1α25-$(OH)_2$D. Mutacije u CYP24A1 genu su odgovorne za nastanak idiopatske infantilne hiperkalcijemije (7).

1α25$(OH)_2$D ima i brzo (negenomsko) djelovanje koje je vjerojatno posredovano drugačijim receptorom na membrani. Navodni receptor odgovoran za to je *membrane associated rapid response steroid binding protein* (1,25D-MARRSBP), također poznat kao *endoplasmatic reticulum stress protein 57*. Međutim za njegovo djelovanje je ipak potreban VDR, no strukturno drugačiji od onog koji je odgovoran za genomsko djelovanje vitamina D. 1,25D-MARRSBP je izoliran iz stanica crijeva (44).

Koncentracije vitamina D

Koncentracija 25-(OH)D-a je široko prihvaćena kao najbolji pokazatelj statusa vitamina D u pojedinca. To pokriva, ne samo endokrine, nego i parakrine puteve vitamina D, dok npr. aktivna forma vitamina D ne donosi dovoljno informacija o ukupnom vitaminu D i često je normalna ili povišena kao rezultat sekundarnog hiperparatiroidizma povezanog s deficijencijom vitamina D. 25-(OH)D ima 1000 puta veću koncentraciju od 1α,25-$(OH)_2$D i dulji poluživot (20dana) i zbog toga je jako stabilan u cirkulaciji te ga smatramo najpouzdanijim pokazateljem statusa vitamina D (45). Elecsys (elektrokemoiluminiscentna vežuća proba) je test koji upotrebljava VDBP da bi kvantificirao vitamin D3 i D2; dakle mjeri ukupni vitamin D (25-OH). Više od 95% vitamina D mjerljivog u serumu je vitamin D3; vitamin D2 je mjerljiv tek kada pacijent uzima D2 suplemente (5, 46, 47). Većina stručnjaka se slaže da minimalna razina vitamina D potrebna za očuvanje zdravlja iznosi barem 30ng/mL (45, 48). Još ne postoje usuglašena mišljenja o referentnim intervalima koncentracije vitamina D u organizmu, no preporuke nekih od društava se nalaze u Tablici 2 (2). Rezerve vitamina D

su pohranjene u jetri i masnom tkivu (26,27). Hrana bogata vitaminom D je navedena u Tablici 3 (49).

Tablica 2. Preporučene razine vitamina D (2)

Vitamin D status	Koncentracija kalcidiola (nmol/L)			
	AAP 2008, IOM	ES	KDOQI	NEJM 2007
Deficijencija	<40	<50	<40	<50
Insuficijencija	40-50	50-75	40-75	50-75
Suficijencija	50-250	75-150	>75	75-150
Višak	250-375	-	-	-
Intoksikacija	>375	-	-	>375

AAP, American Academy of Pediatrics; ES, Endocrine Society; IOM, Institute of Medicine; KDOQI, Kidney Disease outcomes Quality Initiative; NEJM, New England Journal of Medicine

Tablica 3. Hrana bogata vitaminom D (49)

Hrana	**Sadržaj vitamina D, IU**
Atlantska haringa (sirova)	1628/100 g
Maslac	35/100 g
Konzervirani losos s kostima u ulju	624/100 g
Konzervirana tuna/sardine/losos/skuša u ulju	224–332/100 g
Obogaćene žitarice	40/porcija
Bakalar (sirovi)	44/100 g
Ulje jetre bakalara	175/g; 1360/žličica
Kuhani losos/skuša	345–360/100 g
Kravlje mlijeko	3–40/L
Sušene shiitake gljive	1660/100 g
Žumanjak	20–25 po žumanjku
Svježe shiitake gljive	100/100 g
Obogaćeno mlijeko / pripravci za dojenčad	400/L
Obogaćeni sok od naranče / soja mlijeko / rižino mlijeko	400/L
Obogaćeni margarin	60/žličica
Parmezan	28/100 g
Škampi	152/100 g
Švicarski sir	44/100 g
Jogurt	89/100 g

Važnost vitamina D u klasičnim poremećajima povezanih s njegovom deficijencijom i potencijalna uloga u drugim bolestima

Čimbenici rizika za razvoj deficijencije vitamina D su izbjegavanje sunčevih zraka, život na višim geografskim širinama, tamno pigmentirana koža, pretilost, kronično bubrežno zatajenje (50). Vitamin D je neophodan za normalnu mineralizaciju kostiju. To postiže reguliranjem razina kalcija i fosfata u krvi. Uz to, kalcitriol može stimulirati proizvodnju kolagena djelujući na osteoblaste (8). Regulacija kalcija u krvi se,osim vitaminom D, odvija i uz pomoć paratiroidne žlijezde na kojoj postoje receptori za kalcij. Kad ti receptori zabilježe sniženje kalcija u krvi, luči se paratiroidni hormon i stimulira renalnu hidroksilazu (25(OH)D-1-α-hidroksilazu) na proizvodnju aktivnog oblika vitamina D. Paratiroidni hormon (PTH) koji stimulira proizvodnju aktivnog vitamina D u bubregu, također povisuje renalnu i intestinalnu reapsorpciju kalcija (51). Rast $1,25(OH)_2D$ rezultira porastom kalcija u krvi dobivajući ga iz kosti, crijeva i bubrega. Kalcitriol djeluje zajedno s PTH-om i stimulirajući osteoklaste moblizira kalcij. Ukoliko postoji deficijencija vitamina D, događa se rezistencija kosti na PTH (52). Kalcitriol djeluje na crijeva kao hormon, njegova aktivnost je povezana s VDR-om. Inaktivni receptor kalcitriola se nalazi u citoplazmi intestinalnih epitelnih stanica; nakon što se za njega veže kalcitriol, kompleks se premješta u jezgru stanice i ponaša se kao transkripcijski faktor i potiče ekspresiju gena koji kodiraju protein koji veže kalcij (calcium binding protein). Taj protein omogućava epitelnim stanicama da apsorbiraju što više kalcija iz crijeva (3).

Zbog mehanizma povratne sprege, visoka razina kalcija u plazmi inhibicijski djeluje na kalcijske receptore paratiroidne žlijezde i dolazi do inhibicije sekrecije PTH. Inhibicija lučenja PTH ne ovisi samo o tom mehanizmu, nego i o povratnoj petlji koja uključuje $1,25(OH)_2D$ koji direktno suprimira lučenje PTH u paratiroidnoj žlijezdi (33). Najčešće bolesti koje nastaju zbog nedostatka vitamina D su rahitis u djece i osteomalacija i osteoporoza u odraslih (53-55). Zbog izostanka djelovanja vitamina D snižava se plazmatska koncentracija kalcija. Da bi se regulirala koncentracija kalcija, luči se paratiroidni hormon koji mobilizira kalcij i posljedično uzrokuje demineralizaciju kostiju, zaostajanje u rastu i simptome rahitisa: deformacije kostiju, mlohavost skeletne muskulature, poremećaje u razvoju motorike, povećanje abdominalne cirkumferencije, distenziju i konstipaciju. Većina tih simptoma nestaje u odrasloj dobi, no deformacije kostiju ostaju (54). Zbog hipokalcemije i posljedične pretjerane električne i mehaničke neuromuskularne podražljivosti mogu nastati i

tonički grčevi tj. tetanija (56). Osteomalacija je bolest slična rahitisu, no javlja se u odrasloj dobi. Uzrokovana je deficijencijom ili nedostatkom vitamina D. Zbog toga su niže razine kalcija i fosfora u tijelu i pada gustoća kosti što ih čini osjetljivijima na mehaničku silu i frakture. Osim deficijencije vitamina D i drugi faktori mogu doprinijeti razvoju osteomalacije: antiepileptički lijekovi, konzumacija alkohola i ciroza. Simptomi su slični onima u rahitisu: deformacije kostiju (kifoza, varus koljeno, zdjelične deformacije…), mišićna slabost, brzo zamaranje (53,55,67). Osteoporoza je još jedno stanje u odraslih koje se javlja uslijed poremećaja mineralne homeostaze. Karakterizirana je progresivnim gubitkom koštane mase, poremećenom koštanom mikroarhitekturom i posljedično povećanom sklonosti frakturama. Među brojnim čimbenicima koji pridonose ovoj bolesti je i deficijencija vitamina D. Povećana sklonost frakturama u slučaju osteoporoze se ne javlja zahvaljujući samo poremećenoj koštanoj mikroarhitekturi nego i zbog utjecaja vitamina D na skeletne mišiće. Aktivni vitamin D se veže za VDR u mišićnim stanicama i stimulira sintezu proteina koji su odgovorni za rast ovih stanica, a to rezultira porastom mišićne snage. Zbog toga deficijencija vitamina D dovodi do slabljenja antigravitacijskih mišića, snage hvata i fizičke izdržljivosti pacijenata (53, 58).

Još jedan problem s vitaminom D je hipervitaminoza. Gotovo nikad se ne javlja zbog prevelikog izlaganja sunčevim zrakama ili zbog pretjeranog uzimanja hrane bogate ovim vitaminom. Najčešće nastaje jatrogeno; tijekom terapije sarkoidoze, tuberkuloze, idiopatske hiperkalcemije i sl. Koncentracije 25(OH)D u krvi iznad 200ng/mL (500nmol/L) se smatraju potencijalno toksičnima i mogu dovesti do hiperkalcemije i hiperfosfatemije. Simptomi hiperkalcemije su mučnina, povraćanje, gubitak apetita, konstipacija, slabost, umor, žeđ, svrbež i glavobolje. Uz to, hiperkalciurija može uzrokovati odlaganje kalcijskih depozita u tkivima i stvaranje bubrežnih kamenaca (59).

S obzirom na to da je zadnjih godina otkriveno mnogo drugih uloga vitamina D koje ne uključuju homeostazu kalcija, u tijeku su i brojna istraživanja o njegovom sudjelovanju u patofiziologiji različitih bolesti.

Nekoliko studija je potvrdilo da vitamin D inducira prestanak rasta, smrt stanice i potiče diferencijaciju tumorskih stanica in vitro i in vivo uvjetima. Eksperimentalni dokazi upućuju da vitamin D može sniziti rizik od karcinoma djelujući na regulaciju stanične proliferacije i diferencijacije i inhibiciju angiogeneze (60). U stanicama tumora, aktivna forma vitamina D suprimira staničnu proliferaciju. Vezanje vitamina D za njegove receptore je regulirano s preko 60 gena koji imaju prodiferencijacijski, antiproliferativni i antimetastatski

učinak i djeluju na stanični ciklus (61). Osim toga, nekoliko istraživanja navodi da izloženost sunčevim zrakama može imati protektivan učinak na incidenciju kolorektalnog karcinoma, karcinoma prostate, dojke i jajnika (7). Incidencija kolorektalnog karcinoma i karcinoma dojke je manja u područjima u kojima je više sunčanih dana (62). Istraživanja pokazuju da 87% pacijenata s trostruko negativnim karcinomom dojke imaju niske razine 25(OH)D. Mortalitet od karcinoma prostate je obrnuto proporcionalan s izloženosti UV zrakama, neophodnom čimbeniku u proizvodnji vitamina D (7).

Novija istraživanja također pokazuju da vitamin D može regulirati stečeni imunološki odgovor u različitim upalnim i autoimunim bolestima (63, 64). Analozi kalcitriola mogu potaknuti diferencijaciju mijeloidne progenitorne stanice u makrofage (65). Dendritičke stanice su najpotentnije antigen-prezentirajuće stanice, a pojedina istraživanja ukazuju na to da vitamin D inhibira njihovu diferencijaciju, sazrijevanje i imunostimulatorni kapacitet te tako utječe na njihova tolerogena svojstva (66, 67). Pojačanjem tolerogenosti dendritičkih stanica vitamin D inducira T-regulatorne limfocite, kritične elemente za supresiju upalnog odgovora T-efektorskih limfocita (68). Vitamin D može preko VDR-a inhibirati proliferaciju T-limfocita (69). Da su vitamin D i imunološki sustav usko povezani dokazuju i nedavna istraživanja: vitamin D inhibira proizvodnju inflamatornih citokina kao što su IFN-γ, IL-17 i IL-21 u $CD4^{+}CD25^{-}$ T-limfocitima te potiče razvoj T-regulatornih stanica, a T-stanični citokini potom kontroliraju metabolizam vitamina D u makrofazima (70). Također, kompleks vitamin D-VDR-RXR može izravno potaknuti ekspresiju gena za neke antimikrobne peptide: defenzinβ2 (DEFB) i katelcidin (hCAP18) (71). Poboljšava fagocitozu i kemotaksiju stanica urođene imunosti (72). VDR je jako prisutan u T-limfocitima posebno CD8+ , B-limfocitima, a ekspresija CYP27B1 je izražena u limfnim čvorovima i T-limfocitima pa to opet sve ukazuje na ulogu u stečenoj imunosti (73). Vitamin D ima utjecaj na B limfocite kontrolirajući njihovu diferencijaciju, proliferaciju, apoptozu, proizvodnju imunoglobulina te zaključujemo da bi kalcitriol mogao biti važan u autoimunim bolestima budući da je patofiziološka podloga mnogih bolesti upravo proizvodnja autoreaktivnih protutijela (74). Nadalje, ima utjecaj i na citokine: uzimanje visoke doze kalcitriola (1 mikrogram x 2 na dan kroz 7 dana) dovodi do značajnog smanjenja proinflamatornog citokina IL6 kojeg proizvode periferne mononuklearne stanice (75). Terapija kalcitriolom inhibira sekreciju proinflamatornih TH1 citokina (IL2, IFNγ, TNFα,), TH9 citokina (IL9) i TH22 citokina (IL22), a pospješuje produkciju antiinflamatornih Th2 citokina (IL3, IL4, IL5, IL10) (76-81).

Prije antibiotske ere, dio terapije za oboljele od tuberkuloze je bilo izlaganje sunčevoj svjetlosti. Tek odnedavno je objašnjena patofiziologija takvog postupka i zna se da je za to odgovorna sinteza vitamina D. Vitamin D ima sposobnost poboljšanja baktericidne aktivnosti makrofaga u djelovanju protiv bakterije Mycobacterium tuberculosis (82, 83). Također, nedavna in vitro istraživanja upućuju na to da primjena vitamina D suprimira intracelularnu pohranu lipidnih kapljica koje su važne za intracelularni rast mikobakterije (84). Niske razine vitamina D su povezane s povećanim rizikom od aktivne tuberkuloze (85, 86).

Uloge vitamina D u moduliranju imunološkog odgovora su potakle interes za povezanost njegove razine i sepse. Usprkos mnogobrojnim istraživanjima, patogeneza sepse i uloga humanog imunološkog sustava još nisu u potpunosti objašnjeni (87). Nađena je visoka prevalencija vitamin D insuficijencije u pacijenata sa sepsom (88-90). Naime, određivanje razine vitamina D u pacijenata sa sepsom je pokazalo njegovu značajno nižu razinu u plazmi u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Nadalje, medijan razine katelicidina je također bio niži u usporedbi s kontrolama, kao i što je razina VDBP-a bila niža u kritično bolesnih pacijenata sa sepsom nego u onih bez sepse (91). Međutim, istraživanja povezanosti razine vitamina D i sepse pokazuju kontradiktorne rezultate tako da ih je u svakom slučaju potrebno nastaviti.

Nakon što je ustanovljeno da postoji različita učestalost gripe i pneumokokne pneumonije kroz godišnja doba, porastao je interes za istraživanje uloge vitamina D na akutne respiratorne infekcije (92). U jednom istraživanju pronađena je snažna negativna povezanost između serumske koncentracije 25(OH)D i infekcije gornjih respiratornih putova što je bilo posebno izraženo u pojedinaca s astmom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (93). Mjerenjem koncentracije vitamina D u uzorcima krvi pupkovine je pronađeno da su niske razine povezane s većim rizikom za razvoj akutnih respiratornih infekcija u prve dvije godine života što sugerira potrebu za nadoknadom vitamina D od najranijih dana (94).

Astma je poremećaj karakteriziran reverzibilnom opstrukcijom dišnog puta, bronhalnom hiperreaktivnosti i upalnom reakcijom (95). Mehanizam je još uvijek nepoznat, no postoji određena povezanost između vitamin D deficijencije i astme (96-101). Neka prospektivna istraživanja slučajeva i kontrola su pokazala da je većina djece s astmom vitamin D deficijentna (101, 102). Vitamin D povećava rizik od nastanka egzacerbacije astme koja je definirana kao potreba za hospitalizacijom ili barem javljanjem na hitni prijem (103).

Mnoge studije su pokazale visoku prevalenciju deficijencije vitamina D u djece s diabetes mellitus tip 1 (104). Diabetes mellitus tip 1 je autoimuni poremećaj u kojem dolazi

do razaranja β stanica u gušterači, a smatra se da vitamin D svojom imunomodulatornom ulogom može utjecati na smanjenje proliferacije limfocita i proizvodnje citokina koji sudjeluju u tom procesu (105-108). Pronađena je inverzna povezanost između niskog unosa vitamina D i rizika za razvoj diabetes mellitus tipa 2 (109- 111).

Vitamin D je važan kao čimbenik kardiovaskularnog rizika. Već je poznato da upala igra ključnu ulogu u razvoju ateroskleroze. Upalne stanice, većinom makrofazi i T-limfociti proizvode citokine koji sudjeluju u stvaranju aterosklerotskog plaka (112). Više istraživanja je potvrdilo da je vitamin D deficijencija jedan od novootkrivenih rizika za ishemijsku bolest srca (113, 114). Mnoge potencijalne protektivne funkcije vitamin D uključuju: inhibiciju proliferacije glatkih mišićnih stanica, poboljšanje lipidnog profila i zaštita endotelnih stanica (114- 117).

Još jedna uloga vitamina D se ispituje u djevojčica koje žive bliže ekvatoru jer je ustanovljeno da imaju kasniju menarhu od djevojčica koje žive na višim zemljopisnim širinama. Na to utjecaj možda imaju: temperatura, dnevno-noćni ritam, socioekonomska situacija. Vitamin D je povezan s razvojem pretilosti u djece i dječja pretilost je rizik za rani pubertet (118, 119). Zbog toga se smatra da vitamin D ima ulogu u nastanku puberteta. U jednom istraživanju je pokazana značajna veza između razine vitamina D i mlađe dobi u trenutku menarhe (120).

Deficijencija vitamina D je svjetski zdravstveni problem jer se danas povezuje s mnogim bolestima kao što su metabolički sindrom, šećerna bolest, hipertenzija, moždani udar, autoimune i različite maligne bolesti. Postoji više dokaza koji su pokazali da vitamin D snižava rizik od kolorektalnog karcinoma. Ostali karcinomi koji bi mogli povoljno reagirati na vitamin D su karcinom dojke, pluća, ovarija i prostate (62). Nadalje, niske razine 25(OH)D-a su povezane s povećanim morbiditetom i mortalitetom, infarktom miokarda i dijabetesom. Normalizacija vitamina D povoljno utječe neke od prethodno nabrojanih stanja. Izloženost sunčevoj svjetlosti je često ograničena mjestom prebivanja i životnim stilom, te je zbog toga bitno da pacijenti kojima nedostaje vitamin D uzimaju dugoročnu nadoknadu vitamina D jer je taj nedostatak jako teško ispraviti samo prehranom. Promatrajući sve činjenice, uvođenje nadoknade vitamina D na nacionalnoj razini ranjivoj populaciji, ne bi samo smanjilo broj fraktura, nego bi vjerojatno eliminiralo i druge morbiditete s minimalnim troškom. No za to su potrebna dodatna istraživanja (7).

1.2. Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

Epidemiologija

Leukemije dječje dobi čine 35% svih malignih tumora u djece. U više od 95% slučajeva se radi o akutnim leukemijama. Najčešće obolijevaju djeca u razdoblju između 2. i 5. godine života, a postoje podaci o nešto većoj incidenciji u dječaka (121). Godišnja incidencija leukemije je 5 na 100 000 djece, od čega se 80% odnosi na ALL (122). Prognoza djece s akutnom leukemijom se znatno poboljšala u zadnjih pedesetak godina te većina bolesnika preživi bez dugotrajnih posljedica (123).

U akutne leukemije se ubrajaju: akutna limfoblastična leukemija (75%), akutna mijeloblastična leukemija (do 20%), bifenotipska akutna leukemija (<5%) i akutna nediferencirana leukemija (<0,5%). Od ostalih leukemija dječje dobi 3% otpada na kronične leukemije i čini ih isključivo kronična mijelocitna leukemija (KML). Ona se dijeli na KML pozitivnu na Philadelphia kromosom (KML Ph +) i juvenilnu kroničnu mijelocitnu leukemiju (JKML). Iznimno se leukemija javlja pri rođenju ili u prvim tjednima života i onda je riječ o konatalnoj leukemiji (121,124).

Etiologija

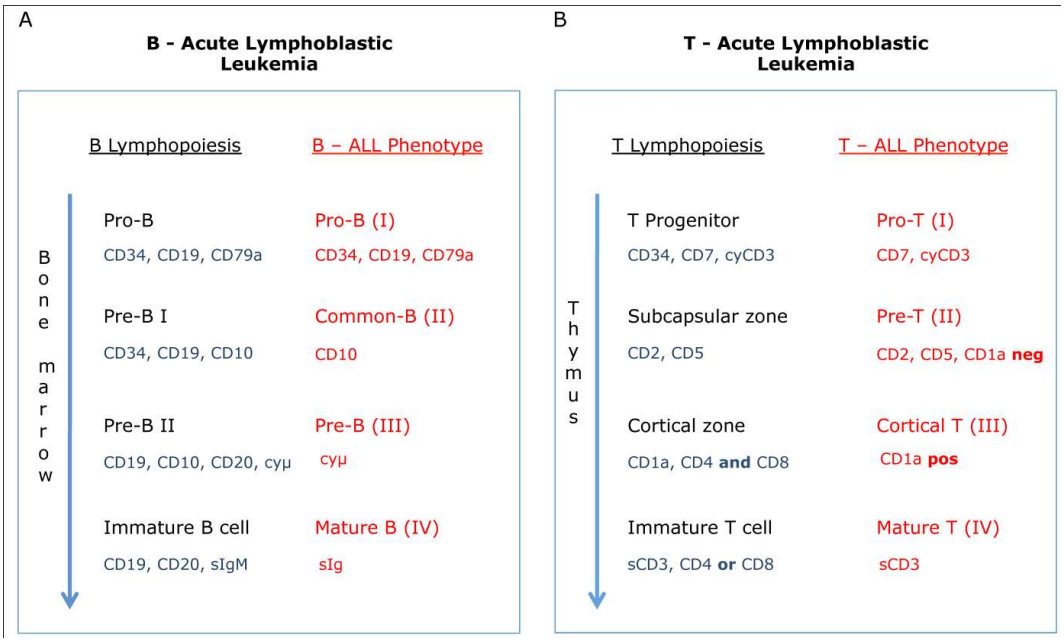
Egzogeni rizični čimbenici koji se povezuju s nastankom akutne limfoblastične leukemije u djece su ionizirajuće zračenje, virusne infekcije (EBV, HTLV-1) i kemikalije (benzen, teški metali, toksini). Endogeni rizični čimbenici su različite kromosomske i genske aberacije (trisomija 21, familijarna leukemija, Polandov sindrom, ataxia pancytopaenia, ataxia teleangiectatica, teška kombinirana imunodeficijencija, Schwachmannov sindrom, achondroplasia i xeroderma pigmentosum) (121). Ulogu u nastanku ALL-a mogu imati fetalni ili neonatalni čimbenici budući da je u neke djece molekularnim tehnikama identificiran specifičan leukemijski klon (125,126). U monozigotnih blizanaca je prisutna veća podudarnost ALL-a nego u dizigotnih blizanaca i bliskih rođaka (125). Različiti fuzijski geni imaju i različita vremena latencije pa se tako npr. u djeteta s fuzijskim genom TEL-AML1, ALL može klinički prezentirati tek nakon perioda od nekoliko godina (127). Translokacija t(4;11) i MLL-AF4 fuzija imaju jako kratak period latencije, tako da ako se to dogodi u

fetalnom razdoblju (a radi se o blizancima, i imaju visok stupanj podudaranja 25-100%), unutar nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci mogu oboljeti od ALL-a. Fuzija TEL-AML1 ili T-ALL stopa podudaranja u identičnih blizanaca je manja i period latencije je dulji. Međutim; TEL-AML1 fuzija je detektirana u visokoj proporciji u krvi zdrave djece koja su imala vrućicu (oko 40°C) što znači da nije dovoljna samo fuzija tog gena da se dogodi leukemija (128). Polimorfizam gena za metilentetrahidrofolatreduktazu smanjuje rizik za razvoj leukemije jer uzrokuje manju ugradnju uracila u DNA čime se smanjuje mogućnost loma DNA (129). Povećan rizik za nastanak leukemije imaju i djeca čije su majke bile izlagane pesticidima u vrtu, insekticidima u kući, nesteroidnom antiflogistiku dipironu itd. (130). Prehrana majčinim mlijekom smanjuje rizik za ALL, posebno ako su djeca dojena dulje od 6 mjeseci (131). Međutim ne zna se još koja točno komponenta majčinog mlijeka ga čini protektivnim. Ipak, u najvećeg broja djece provokativni čimbenici za razvoj akutne limfoblastične leukemije ostaju nepoznati (130).

Leukemogeneza se odnosi na mehanizme aktivacije specifičnih staničnih protoonkogena i inaktivaciju tumor supresijskih gena. Stanični protoonkogeni su uključeni u staničnu proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu. Kodiraju proteine različitih funkcija: prijenosnike signala s površine stanice u jezgru, transkripcijske čimbenike, proteine koji nadziru stanični ciklus i apoptozu. Za aktivaciju specifičnih protoonkogena u stanici mogu biti odgovorni različiti čimbenici; infekcija retrovirusima (HTLV-1), točasta mutacija protoonkogena (npr. Nras), amplifikacija gena (npr. N-myc i D-ciklin), delecija i translokacija gena. Iako se mutacije i amplifikacije onkogena nalaze u dijelu bolesnika s ALL-om, zadnjih godina se najveća pozornost pridaje kromosomskim translokacijama koje mogu dovesti do pretjerane ekspresije normalnog gena (npr. c-myc u B-ALL-u i *TAL1* u T-ALL-u) ili do stvaranja fuzijskih ili kimeričnih gena koji kodiraju proteine koji imaju različitu funkciju u kontroli rasta i diferencijacije stanica (132). U Ph+ ALL-u se stvara kimerični protein (BCR-ABL) s konstitutivnom aktivnošću kinaze, a većina drugih translokacija uzrokuje aktivaciju transkripcijskih čimbenika. Možemo zaključiti da klonska evolucija koju možemo dokazati u većine tumora nastaje aktivacijom niza onkogena i inaktivacije antionkogena. Nažalost znanje o točnim mehanizmima je još uvijek na molekularnoj razini, ali otkriće specifičnog inhibitora abnormalne tirozin-kinaze u KML-u (lijek Glivec) pruža nadu u pronalazak i drugih pametnih lijekova koji ciljaju maligno transformiranu stanicu (132, 133).

Klasifikacije

Akutne leukemije mogu se klasificirati na osnovi genskih (molekularnih), citogenetičkih, imunofenotipskih, citokemijskih i citomorfoloških značajki (124, 134). FAB klasifikacija (French – American – British Cooperative Study Group) je citološka podjela akutnih leukemija, no više nije u upotrebi ponajviše zato što nije imala prognostičko značenje. Prema morfologiji i citokemijskoj reaktivnosti blasta, ova klasifikacija je razlikovala tri osnovna oblika ALL-a; L1, L2 i L3 i sedam oblika AML-a; M1 (mijeloblastna), M2 (mijeloblastna s maturacijom), M3 (promijelocitna), M4 (monomijelocitna), M5 (monocitna), M6 (eritroidna) i M7 (megakariocitna) (135). Suvremena imunofenotipizacija leukemija se temelji na primjeni monoklonskih protutijela koji otkrivaju tzv. leukocitne diferencijacijske antigene (LDA) na membrani i u citoplazmi krvotvornih stanica. Međunarodna klasifikacija razvrstava LDA u diferencijacijske skupine: *clusters of diferentiation* (CD). Tako možemo reći da je imunofenotip skup biljega na površini limfocita. Imunofenotip leukemijskih stanica oponaša imunofenotip normalnih krvotvornih stanica određenog razvojnog stadija (136). Određeni antigeni su karakteristični za određenu staničnu liniju i stadij diferencijacije. Tipični obrasci ekspresije antigena su za B-liniju: CD19/CD22/CD79a, za T-liniju:CD7/citoplazmatski CD3 i mijeloidni: CD13/CD33/CD65/MPO. Linije se dalje dijele prema stadijima razvoja limfocita (137). Prema imunofenotipskim karakteristikama AL u djece mogu biti: akutne limfoblastične (ALL), akutne mijeloične (AML), akutne neklasificirane ili nediferencirane leukemije (ANL) i mješovite ili bifenotipske leukemije (BAL). ALL može biti leukemija B i T loze, no prema stupnju diferenciranosti se svrstavaju u nekoliko imunofenotipskih skupina (136). Bifenotipska leukemija je leukemija u kojoj jedna dominantna populacija blasta ima koekspresiju mijeloidnih i limfoidnih antigena. Bilinijske leukemije imaju dvije zasebne populacije blasta. Imunološka klasifikacija je prikazana na Slici 1. Imunofenotipizacija je neophodna u razlikovanja B i T stanične linije u ALL-u, kao i za razlikovanje od AML-a (138).



Slika 1.Imunološka podjela akutnih leukemija (preuzeto s: https://www.intechopen.com)

U više od 85% pedijatrijskih ALL-a su prisutne citogenetske promjene. Najčešće su prikazane u Tablici 4. (130).

Tablica 4. Najčešće kromosomske abnormalnosti u ALL-u (130)

Abnormalnost	Podtip ALL-a	Geni/kromosomi	Učestalost	Prognoza
Hiperdiploidija	Rana pre-B	4, 10 i 17	30 %	Povoljna
Hipodiploidija	Rana pre-B	< 44	3 %	Nepovoljna
t(4;11)(q21;q23)	Pro-B (dojenčad)	MLL-AF4	2 %	Nepovoljna
t(1;19)(q23;p13)	Pre-B ALL	E2A-PBX1	5 %	Neutralna
t(9;22)(q34;q11)	Rana pre-B	BCR-ABL	2 %	Nepovoljna
t(12;21)(p13;q22)	Rana pre-B	TEL-AML1	25 %	Povoljna
t(1;14)(p33;q11)	T-ALL	TAL1	25 % T-ALL	Neutralna
t(10;14)(q24;q11)	T-ALL	HOX11-TCR δ	10 % T-ALL	Povoljna
t(8;14)(q24;q11)	B limfoblasti	MYC-IgH	1-3 %	Povoljna

One mogu biti numeričke i morfološke kromosomske aberacije (130). Najčešća morfološka promjena je translokacija kromosoma (u 87% slučajeva) koja uzrokuje stvaranje fuzijskih gena povezanih s leukemogenezom (132, 133). U 70% dojenačkih ALL-a se nalaze translokacije koje uključuju MLL gen. Philadelphia kromosom nastaje recipročnom translokacijom između BCR (breakpoint cluster region) gena na kromosomu 22 i c-ABL

onkogena na kromosomu 9. Tako nastaje fuzijski gen BCR-ABL koji kodira stalno aktivnu tirozin kinazu i prisutan je u 2-3% pedijatrijskih ALL-a. Citogenetska analiza je važna zbog toga što različite kromosomske abnormalnosti uz sebe vežu i različitu prognozu (130).

Stratifikacija rizika

Prognoza se ne procjenjuje samo na temelju genskih aberacija nego i s obzirom na kliničke i biološke značajke, kao i prema odgovoru na terapiju. Jedan od najznačajnijih prognostičkih indikatora je brzina odgovora na inicijalno liječenje. Prema ALL-IC-BFM 2009 protokolu, pacijenti s ALL-om se stratificiraju u tri skupine rizika: standardni, intermedijarni i visoki (Tablica 5). Najmanji broj bolesnika pripada SR (13%), 21% pripada skupini HR i 66% pripada IR skupini (130).

Tablica 5. Skupine rizika (130)

Standardni rizik (SR)
Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan < 1.000/µl
i Dob ≥ 1 god. < 6 god.
i Inicijalni broj leukocita < 20.000/µl
i 15. dan koštana srž FC MRD <1 % ili M1/M2
i 33. dan koštana srž M1
Svi uvjeti moraju biti ispunjeni.
Intermedijarni rizik (IR)
1. Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan < 1.000/µl
i Dob < 1 god. ili ≥ 6 god. i/ili broj leukocita ≥ 20.000/µl
i 15. dan koštana srž FC MRD < 10 % ili M1/M2
i 33. dan koštana srž M1
ili
2. Kriteriji za standardni rizik
ali 15. dan koštana srž FC MRD > 0,1 % ili M3
i 33. dan koštana srž M1
Visoki rizik (HR)
1. IR i 15. dan koštana srž FC MRD > 10 % ili M3
2. SR i 15. dan koštana srž FC MRD > 10 %
3. Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan > 1.000/µl
4. 33. dan koštana srž M2 ili M3
5. Translokacija (9,22) [BCR/ABL] ili t(4,11) [MLL/AF4]
Treba biti ispunjen barem jedan uvjet.

Procijeniti rizik bolesti i pokušati predvidjeti prognozu je važno zbog prilagodbe terapije (128). Dob ima snažan prognostički značaj; djeca dobi 1-9 godina imaju najbolji ishod ALL-a, petogodišnje preživljenje za njih iznosi 88%, za djecu 10-15 godina iznosi 73%, za starije od 15 je 69%, i za dojenčad je 44% (128, 139, 140). Dojenčad mlađa od 6 mjeseci ima posebno loš ishod. Ishod u odraslih se pogoršava proporcionalno s dobi. Razina leukocita je kontinuirani prognostički čimbenik; veći broj leukocita znači i lošiju prognozu, pogotovo u pacijenata s B-linijskom leukemijom (139, 141). Kod T-linijske leukemije, broj leukocita veći od $100x10^9$/L je čimbenik rizika za razvoj CNS relapsa (142). Pacijenti s ekstremnom hiperleukocitozom (>$400x10^9$/L) imaju visok rizik komplikacija kao što su hemoragija te plućne i neurološke komplikacije zbog leukostaze (143). Čimbenici također važni za procjenu rizika su genetski polimorfizmi za enzime odgovorne za razgradnju određenih kemoterapeutika te minimalna rezidualna bolest kao najznačajniji faktor za procjenu vjerojatnosti relapsa bolesti (128, 144). Ne zna se točno zašto Hispanci i Afro-Amerikanci imaju lošije ishode nego bijelci, ali u Afro-Amerikanaca se to možda može pripisati većoj učestalosti T-linijske leukemije i čestoj genetskoj podlozi koja uključuje fuziju E2A-PBX1 t(1;19) (145). Također pretila djeca (desetogodišnja ili starija) s ALL-om su imala lošiji odgovor na terapiju u usporedbi s djecom normalne tjelesne mase (146). T-linija i zrela B-linija su prije povezivane s lošijim ishodom, no sada se zna da u pedijatrijskoj dobi imaju manji prognostički značaj nego u odraslih. Pacijenti s hiperploidijom (>50 kromosoma), TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) fuzijom, E2A-PBX1 fuzijom kao i trisomija 4, 10 i 17 kromosoma imaju najpovoljniji ishod. BCR-ABL fuzija (t(9;22)) ili fuzija MLL-AF4 (t(4;11)) imaju lošu prognozu. Općenito Ph+, MLL-AF4 i hipoploidija (<44 kromosoma) imaju lošiju prognozu (139,147-149).

Klinička slika

Pojavu akutnih leukemija uzrokuje klonalna ekspanzija blasta, nezrelih mijeloidnih i limfoidnih stanica, u koštanoj srži, perifernoj krvi i drugim organima. Simptomi i znakovi kod leukemija su većinom posljedica supresije normalne hematopoeze tumorskim stanicama te infiltracije organa leukemijskim stanicama (121, 124).

ALL se najčešće prezentira nespecifičnim simptomima: umorom, slabošću, gubitkom apetita, tahikardijom, dispnejom i povišenom tjelesnom temperaturom (uslijed anemije i granulocitopenije) te bljedoćom i krvarenjima po koži i sluznicama zbog trombocitopenije. U trećine djece se javlja bol u kostima, posebno kostima donjih ekstremiteta zbog čega dijete

šepa ili čak izbjegava hodati (125). Bol je najčešće u disproporciji s fizikalnim nalazom. Hepatosplenomegalija i limfadenopatija se rjeđe javljaju. Testikularna leukemija je jako rijetka, a manifestira se bezbolnim povećanjem testisa (122, 125). U manje od 5% djece s ALL-om je zahvaćen i središnji živčani sustav. Tada se leukemija očituje simptomima i znakovima infiltracije parenhima mozga, povišenog intrakranijalnog tlaka te pleocitozom u likvoru. Mogu se javiti jutarnje glavobolje, povraćanje, edem papile, fokalni neurološki znakovi, hemipareza, konvulzije, ataksija, hipotonija itd. Najčešći znakovi konatalne leukemije su kožni infiltrati (150, 151).

Dijagnoza

Dijagnoza akutnih leukemija se postavlja na osnovi citološke analize periferne krvi i koštane srži, a klasificira se na temelju imunofenotipske, citogenetske i molekularne analize (124, 134, 150, 151). S vrlo rijetkim izuzetkom, kompletna krvna slika je patološka. Tako će 50% djece imati broj leukocita $>10x10^9$/L, a 20% $>50x10^9$/L. Čak 80% djece će u trenutku dijagnosticiranja leukemije imati anemiju (najčešće normocitnu, normokromnu, s malim brojem retikulocita), a više od 75% djece trombocitopeniju. LDH je najčešće jako povišen, kao i jetreni enzimi, a visoke razine mokraćne kiseline su znak velike tumorske mase i lize tumorskih stanica. Zbog infiltracije kosti se javlja hiperkalcemija. Također je moguća poremećena funkcija bubrega zbog leukemijske infiltracije. Dodatne pretrage koje valja učiniti su RTG prsnog koša kako bi se isključile medijastinalne mase i ako je nalaz nejasan, učiniti CT ili MR, zatim ultrazvuk vrata, abdomena i testisa u dječaka, a i slikovne pretrage drugih dijelova tijela ukoliko su prisutni simptomi. Na RTG-u dugih kostiju se mogu vidjeti odignuća periosta, osteoporoza, osteolitičke lezije, radiolucentne metafizarne linije nazvane „zastojem rasta“. Prije početka terapije treba se snimiti EKG i EEG te napraviti neuropedijatrijski pregled, pregled fundusa i lumbalnu punkciju da bi dokazali CNS leukemiju. Ako postoji sumnja ili dokaz za CNS leukemiju, potrebno je napraviti CT ili MR mozga. Dijagnoza se najčešće postavi nalazom limfoblasta u cerebrospinalnom likvoru te se odredi stadij CNS bolesti (CNS1-3 statusi) (122, 125). CNS1 status znači da nema blasta u likvoru kao ni bilo kojeg drugog kliničkog ili slikovnog nalaza CNS leukemije, CNS2 status podrazumijeva prisustvo blasta u likvoru, ali s manje od 5leukocita/mm^3 likvora, a CNS3 označava bolesnike s više od 5leukocita/mm^3 likvora s blastima, masom u mozgu i/ili moždanim opnama verificiranom na CT-u ili MR-u, paralizom moždanih živaca i retinalnom zahvaćenošću. U svih bolesnika je potrebno učiniti testove koagulacije, fibrinogen, D dimere,

protein C, protein S, antitrombin III i testirati ih na nasljedne trombofilije jer će u pojedinim fazama liječenja biti skloni krvarenju ili trombozi (122, 125, 130).

Diferencijalna dijagnoza uključuje različite poremećaje koštane srži; infektivnu mononukleozu s limfadenopatijom i atipičnim lifmocitima u perifernoj krvi, aplastičnu anemiju, trombotičku trombocitopeničnu purpuru i limfome. Postoje preklapanja u kliničkoj slici ALL-a i Non-Hodgkin limfoma (NHL) pa se neki podtipovi NHL-a i ALL smatraju spektrom iste bolesti. Dogovorno se bolest označava leukemijom kad postoji više od 25% blasta u koštanoj srži, a ako je prisutno 5-25% blasta onda govorimo o IV.stadiju NHL-a (125).

Terapija

Liječenje ALL-a u djece se sastoji od nekoliko faza: terapije indukcije, rane intenzifikacije, konsolidacije/CNS profilakse, reindukcije i održavanja (130).

Terapija indukcije se temelji na Goldie-Coldmanovoj hipotezi koja predviđa da tumorske stanice mutiraju do rezistentnog fenotipa ovisno o njihovoj intrinzičnoj genetskoj nestabilnosti te da se zbog toga terapija počinje s više djelotvornih kemoterapeutika koji se koriste naizmjenično. Cilj je brzo i maksimalno uništenje limfoblasta (152). Lijekovi koji se koriste su prednizon, vinkristin, daunorubicin i asparaginaza. Za vrijeme terapije indukcije započinje i intratekalna profilaksa metrotreksatom.

Rana intenzifikacija je zapravo nastavak indukcijske faze. Primjenjuju se ciklofosfamid, citozin-arabinozid, 6-merkaptopurin te intratekalno metotreksat.

Terapija konsolidacije je usredotočena na CNS profilaksu. Zbog toga se za SR i IR skupine koristi purinetol te sustavna i intratekalna primjena metotreksata. Za HR skupinu se primjenjuju „HR blokovi“; ciklusi agresivne polikemoterapije (HR1: trostruka intratekalna terapija s metotreksatom, citozin-arabinozidom i prednizonom, deksametazon, vinkristin, metotreksat, citozin-arabinozid, ciklofosfamid, asparaginaza; HR2: trostruka intratekalna terapija , deksametazon, citozin-arabinozid, etopozid, asparaginaza) (130). Pacijenti s nepovoljnim genetskim promjenama u tumorskim stanicama, T-linijskom leukemijom i leukemijskim stanicama u cerebrospinalnom likvoru imaju velik rizik za CNS relaps i zahtjevaju intenzivniju CNS-usmjerenu terapiju (153). Iako uzrokuje određene neurološke posljedice, kranijalna radioterapija je najučinkovitija CNS-usmjerena terapija. Danas se većinom koristi kombinacija kranijalne radioterapije i intratekalne primjene kemoterapije za liječenje visoko rizičnih slučajeva ALL-a. Većina istraživanja ima podatke o smanjenju stope

relapsa na manje od 5% primjenom ove kombinirane terapije (128). Profilaktično kranijalno zračenje (12-18Gy) je djelotvorno, no njegova upotreba je smanjena da bi se prevenirale neurotoksične nuspojave, neurokognitivni deficiti, endokrinopatije, sekundardni maligniteti i veća smrtnost (154).

Terapija reindukcije služi za intenziviranje terapije nakon što je postignuta remisija. Citostatici korišteni u terapiji indukcije se moraju zamijeniti drugima: prednizon deksametazonom, daunorubicin adriamicinom i 6-merkaptopurin tioguaninom kako se ne bi razvila rezistencija. Uz ova tri lijeka, koriste se još: vinkristin, asparaginaza, ciklofosfamid, citozin-arabinozid i intratekalni metotreksat.

Terapija održavanja započinje nakon posljednje intenzivne terapije kad se oporavi hematopoeza (najčešće dva tjedna). Uključuje dnevno uzimanje 6-merkaptopurina i tjedno uzimanje metotreksata. U nekim podskupinama ALL-a se na početku terapije održavanja primjenjuje i metotreksat intratekalno. Liječenje ukupno traje 104 tjedna, tj. 2 godine. Djeci s određenim tipom ALL-a se u terapiju uključuju i neki „pametni lijekovi“, npr. nelarabin za T-ALL, imatinib za Ph+ALL, inhibitori tirozin kinaze druge generacije (nilotinib, dasatinib) i lestaurtinib za dojenački ALL s MLL preuredbom te monoklonalna protutijela usmjerena na specifične leukemijske antigene : rituksimab (anti-CD20), epratuzumab (anti-CD52), itd. (130).

Transplatacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) se općenito uzima u obzir kao terapija u pacijenata koji imaju vjerojatnost izlječenja manju od 50%. Autologna TKMS nije indicirana u prvoj potpunoj remisiji ALL-e (prema ALL IC-BFM 2009 protokolu), a alogena TKMS dolazi u obzir u pacijenata s ALL-om iz HR skupine. Trenutno su Ph+ALL i rani hematološki relaps bolesti jasne indikacije za transplataciju matičnih stanica. Ostale indikacije prikazane su u Tablici 6 (130). Izgleda da u drugim tipovima visoko rizične leukemije, uključujući dojenačku ALL s MLL preuredbom, transplatacija ne poboljšava ishod (128).

Tablica 6. Indikacije za alogenu transplataciju matičnih stanica u ALL-u IC-BFM 2009 (130)

Indikacija		HLA podudarni davatelj u obitelji
Izostanak remisije 33. dan kemoterapije		+
Slab odgovor na prednizon 8. dan terapije	+ T-ALL	+
	+ pro B-ALL	+
	+ L >100.000/µL	+
	+ t(9;22) ili BCR/ABL	+
	+ t(4;11) ili MLL/AF4 (dojenčad)	+
Dobar odgovor na prednizon	+ t(9;22) ili BCR/ABL	+
HR	+ M3 d15	+

Prognoza

Stopa izlječenja ALL-a u djece iznosi oko 80% (128). Rezultati liječenja ALL-a u djece su jako zadovoljavajući, no usprkos tome se javlja relaps u 20-30% slučajeva. Relapsi imaju nepredvidiv odgovor na kemoterapiju i prognoza je loša; dugotrajno preživi tek jedna trećina pacijenata. Prognostički čimbenici relapsa su: vrijeme i mjesto nastanka relapsa, imunofenotip blasta i minimalna ostatna bolest (MRD, *minimal residual disease*) tijekom reindukcije (155, 156). Što se ranije relaps javi, prognoza mu je lošija. Izolirani medularni relaps ima najlošiju prognozu , kombinirani relaps intermedijarnu , a izolirani ekstramedularni relaps nešto povoljniju prognozu. Granica između ranog i kasnog medularnog relapsa je 36 mjeseci od inicijalne terapije, a za ekstramedularni je ta granica 18 mjeseci. Dugotrajno preživljenje za djecu s ranim relapsom iznosi 10-20%, a s kasnim 40-50% (155, 157, 158). Ishodi svakog slijedećeg relapsa, ako se jave, su sve lošiji. Hoće li se kod relapsa koristiti TKMS ili intenzivna kemoterapija nije još sasvim usuglašeno. U 3-8% djece nastupa smrt zbog toksičnosti agresivne kemoterapije (130). Kao dodatni problem se javljaju dostupnost HLA podudarnog davatelja i smrtni ishod i prije transplatacijskog postupka (159). Kasne posljedice liječenja uključuju: neurološke, kardijalne i ortopedske komplikacije (122, 160). Djeca s ALL-om koja su bila podvrgnuta kranijalnoj radioterapiji mogu imati neurokognitivne deficite u odnosu na bolesnike koji su primali samo kemoterapiju. Osim kranijalnog zračenja, na nastanak leukoencefalopatije utječe i intratekalna terapija metotreksatom i primjena kortikosteroida (130). Antraciklini su odgovorni za kardijalnu toksičnost tako da se u nekim slučajevima upotrebljavaju kardioprotektori kao što je deksrazoksan ili se modificira doza antraciklina prema dobi, razini troponina ili ehokardiografskom nalazu (161, 162). Također, primjena glukokortikoida je povezivana s većom pojavnosti osteonekroze. Ova posljedica je češća u starije djece (>9godina), ženske djece i bijelaca (u usporedbi s Afro-Amerikancima) (128,163). Veći rizik u ženske djece je možda povezan s ranijim nastupom puberteta, zato što su zrelije kosti sklonije osteonekrozi. Druga koštana nuspojava primjene glukokortikoida je smanjena koštana gustoća. U tijeku su istraživanja koja istražuju genetske polimorfizme VDR-a i njihov utjecaj na gubitak koštane gustoće. Djelovanje glukokortikoida, vinkristina i posebice asparaginaze i postojanja centralnog venskog katetera postavlja rizik za razvoj tromboza (128).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja je utvrditi koncentraciju vitamina D u djece s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom koji su liječeni u KBC-u Split te je usporediti s preporučenim razinama za pedijatrijsku dob zdrave populacije.

Hipoteza: Većina djece u trenutku postavljanja dijagnoze akutne limfoblastične leukemije ima niske razine vitamina D.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Ispitivana populacija su djeca dobi 0-18 godina s mjestom prebivališta u četiri južne hrvatske županije (Dubrovačko-neretvanska, Splitsko-dalmatinska, Šibensko-kninska i Zadarska) hospitalizirana u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u razdoblju od 1.rujna 2013. do 30. lipnja 2017.

Kriterij uključenja je:

-novopostavljena dijagnoza akutne limfoblastične leukemije

Kriterij isključenja je:

-nepotpuna medicinska dokumentacija

3.2. Metode prikupljanja podataka

Retrospektivnom analizom povijesti bolesti i druge dostupne medicinske dokumentacije zabilježeni su slijedeći podaci o ispitanicima: dob, spol i razina vitamina D u trenutku postavljanja dijagnoze. Koncentracija vitamina D se izmjerila upotrebom dostupnog komercijalnog Elecsys® Vitamin D testa. Test je predviđen za kvantifikaciju vitamina D na temelju kompetitivne vežuće elektrokemoiluminiscentne tehnike. Raspon u kojem test mjeri vrijednosti je 7,5-175 nmol/L. Serumska razina vitamina D niža od 50 nmol/L predstavlja deficijenciju vitamina D, razine između 50-75 nmol/L insuficijenciju, a razine između 75-150 nmol/L suficijenciju vitamina D (164).

3.3. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u elektroničke tablice podataka i analizirani pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 2016. Za dobivanje odgovora na istraživačko pitanje korištena je deskriptivna statistika.

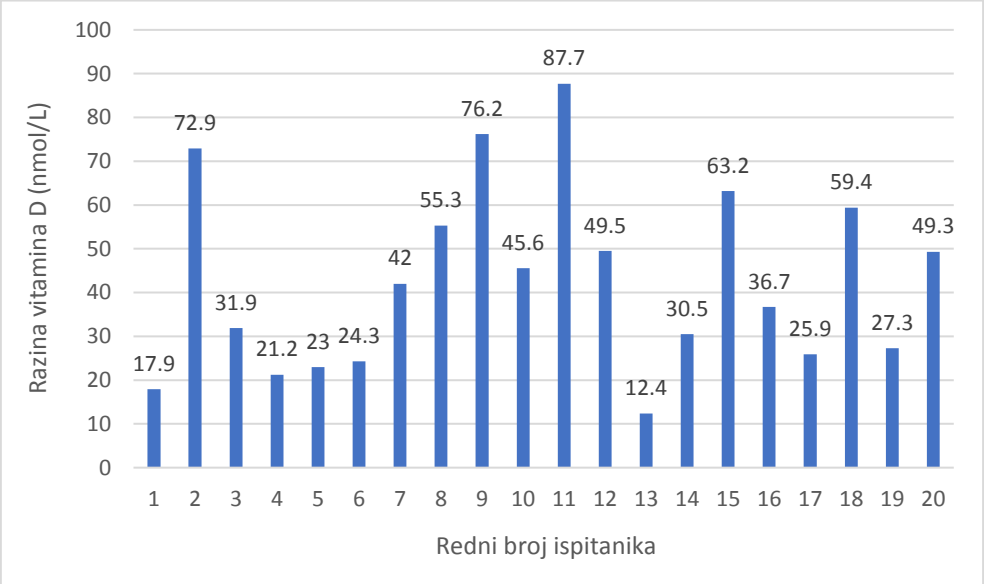
3.4. Etička načela

Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split je dalo odobrenje za provođenje ovog istraživanja, Klasa 500-03/17-01/02, Ur.br. 2181-147-01/06/M.B.-16-2.

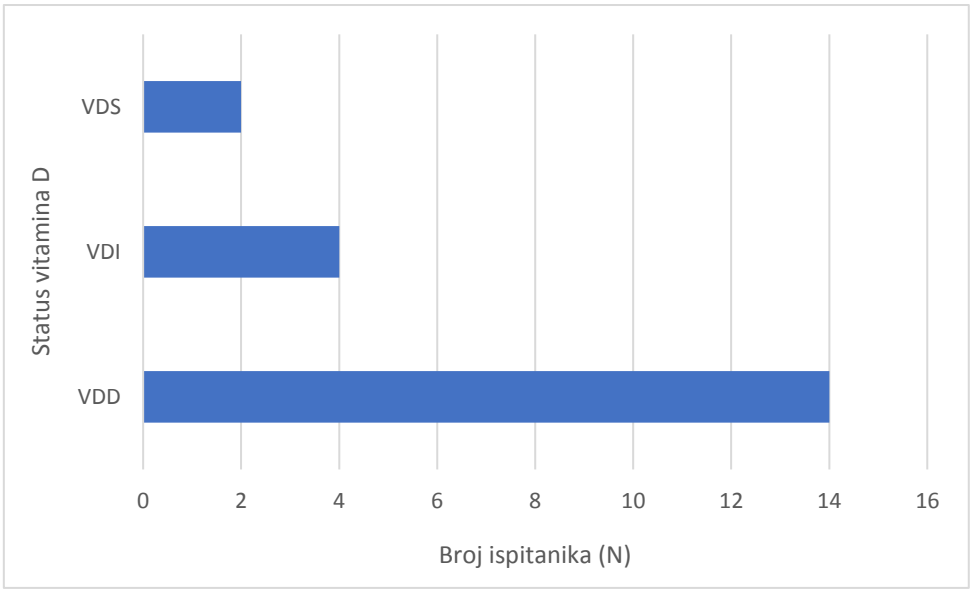
4. REZULTATI

U analiziranom razdoblju je u Kliniku za dječje bolesti KBC Split zaprimljeno 60 djece s dijagnozom maligne bolesti. Dijagnoza ALL-a je potvrđena u 22 ispitanika, ali su zbog nepostojanja podatka o razini vitamina D iz istraživanja isključena 2 ispitanika. Stoga je u istraživanje uključeno 20 ispitanika, od čega je 11 (55%) muškog, a 9 (45%) ženskog spola. Prosječna dob ispitanika je bila 93.3 mjeseca (7.8 godina). Najmlađi ispitanik je imao 33 mjeseca (2.8 godina), a najstariji 208 mjeseci (17.3 godina).

Pojedinačne izmjerene vrijednosti razine vitamina D prikazane su na Slici 2, a skupna raspodjela prema statusu vitamina D na Slici 3.



Slika 2. Razine vitamina D u svih ispitanika

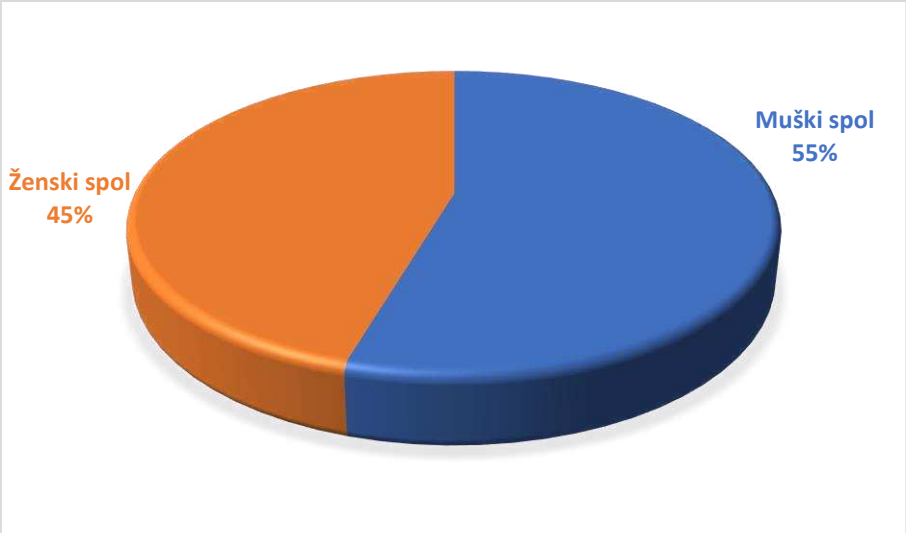


Slika 3. Status vitamina D svih ispitanika

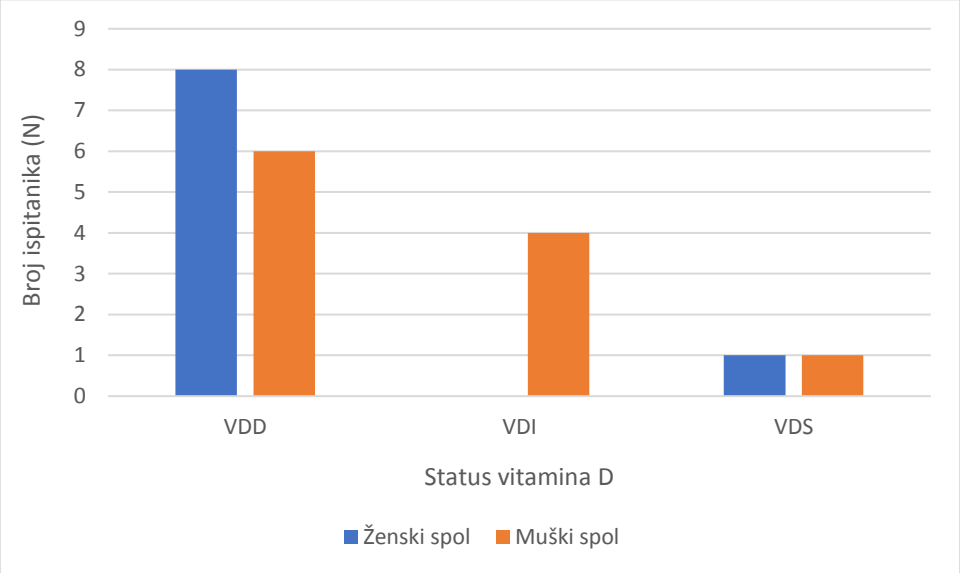
VDS=vitamin D suficijencija (75-150nmol/L), VDI=vitamin D insuficijencija (50-75 nmol/L), VDD=vitamin D deficijencija (<50 nmol/L)(2)

Tek je 2 (10%) ispitanika imalo primjerenu razinu vitamina D, a 90% ispitanika je imalo niske razine vitamina D. Vitamin D deficijencija je pronađena u 70%, a vitamin D insuficijencija u 20% ispitanika. Prosječna koncentracija vitamina D u djece oboljele od ALL u ovom istraživanju iznosila je 42.6 nmol/L (SD=21.2), što je daleko ispod preporučljive koncentracije.

Raspodjela ispitanika po spolu je prikazana na Slici 4. Prosječna dob ženskih ispitanika je bila 69.4 mjeseci (5.8 godina), a muških 112.8 mjeseci (9.4 godina). Niske razine vitamina D su bile prisutne u 8 od 9 ispitanika ženskog spola (88,9%) te u 10 od 11 ispitanika muškog spola (90,9%). Prosječna koncentracija vitamina D iznosi 47.5 nmol/L (SD=19.5) u muške djece i 36.6 nmol/L (SD=22.8) u ženske djece. Na Slici 5 je prikazan status vitamina D ispitanika po spolnim skupinama.



Slika 4.Raspodjela ispitanika po spolu



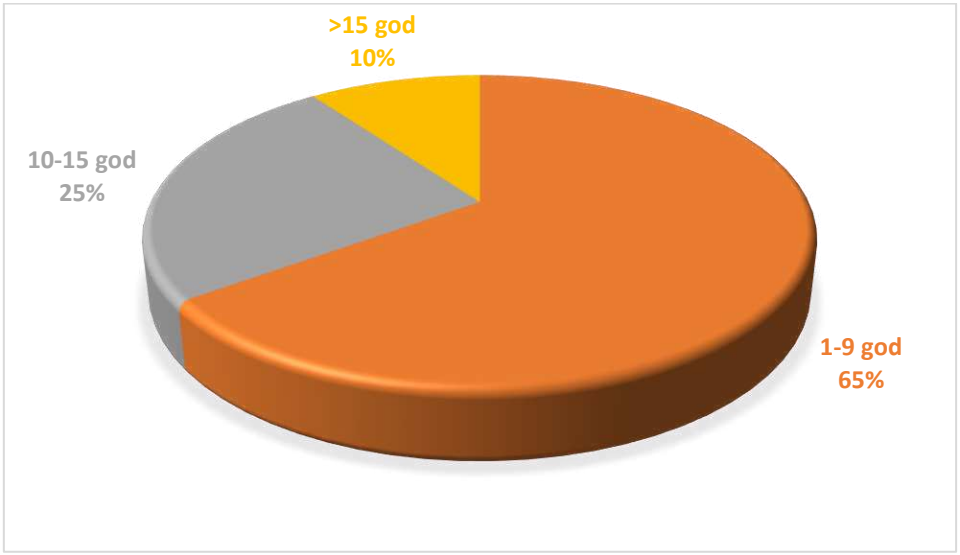
Slika 5.Status vitamina D po spolnim skupinama

VDS=vitamin D suficijencija (75-150nmol/L), VDI=vitamin D insuficijencija (50-75 nmol/L), VDD=vitamin D deficijencija (<50 nmol/L) (2)

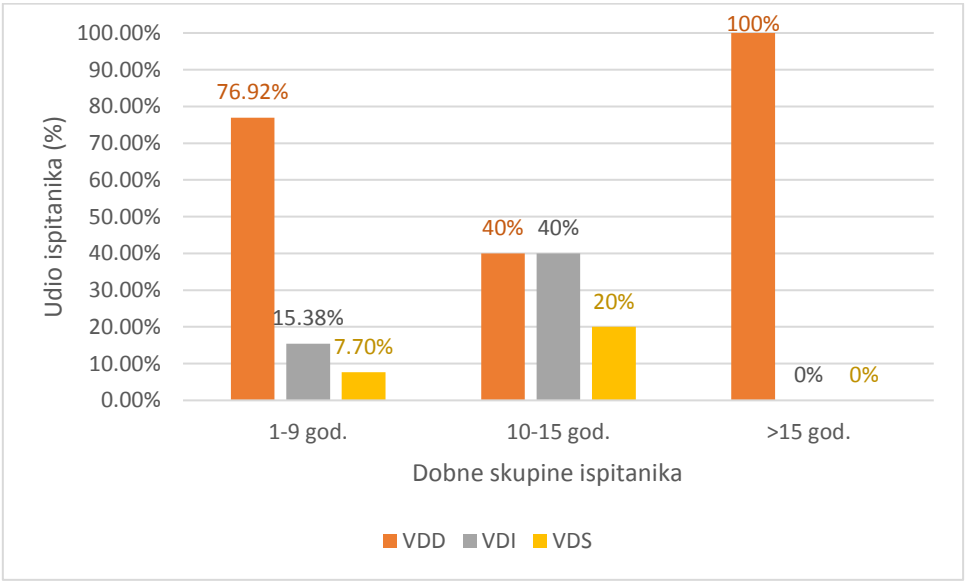
Ispitanike smo podijelili u 3 dobne skupine (Slika 6). Analizirani su podaci 13-ero djece dobi između 1 i 9 godina, 5 djece dobi između 10 i 15 godina i 2 djeteta dobi starije od 15 godina.

Prosječna koncentracija vitamina D u skupini ispitanika dobi između 1 i 9 godina iznosi 40.6 nmol/L (SD=22.0), u skupini ispitanika starosti između 10 i 15 godina taj prosjek

je 47.7 nmol/L (SD=24.9), a djeca starija od 15 godina su imala prosječnu koncentraciju vitamina D vrijednosti 43.0 nmol/L (SD=8.9). Status vitamina D ovisno o dobnoj skupini pacijenata prikazan je na Slici 7.



Slika 6. Raspodjela ispitanika po dobi



Slika 7.Status vitamina D po dobnim skupinama

VDS=vitamin D suficijencija (75-150nmol/L), VDI=vitamin D insuficijencija (50-75 nmol/L), VDD=vitamin D deficijencija (<50 nmol/L) (2)

5. RASPRAVA

Usprkos činjenici da većina ispitanika dolazi iz južne Hrvatske koja je smještena uz Jadransko more i obiluje sunčanim danima, u 90% ispitanika je pronađena niska razina vitamina. Čak je 20% ispitanika bilo vitamin D insuficijentno, a 70% vitamin D deficijentno. Iako su neki uzorci sakupljani tijekom zime, smatramo da to nije utjecalo na rezultate budući da južni i srednji Jadran, prema Statističkom ljetopisu Republike Hrvatske iz 2016.godine, imaju između 2300 i 2700 sunčanih sati godišnje (165). Vitamin D insuficijencija ili deficijencija u trenutku dijagnoze maligne bolesti je moguća zbog gubitka apetita s posljedičnim smanjenjem unosa vitamina D hranom, slabosti i umora koji dovode do više aktivnosti u zatvorenom prostoru, oštećenja bubrežne i jetrene funkcije u sklopu bolesti, genetskih faktora (tamnije kože, intolerancije laktoze) te zbog razvojnih poremećaja (pretilosti i ubrzanog rasta u pubertetu i adolescenciji). Sniženje vitamina D tijekom liječenja je moguća posljedica dodatnog gubitka apetita, mukozitisa koji dovodi do smanjene apsorpcije vitamina D u probavnom sustavu, interakcije vitamina D i različitih lijekova i rijetkog boravka na suncu zbog hospitalizacije i razvoja neutropenije (166). Neka djeca dobiju savjete o nanošenju kreme za sunčanje sa zaštitnim faktorom zbog nastanka fotosenzitivnosti kao posljedice kemoterapije (167). Krema za sunčanje sa zaštitnim UVB faktorom 8 može smanjiti proizvodnju vitamina D za 95%, a krema s faktorom 15 smanjuje sintezu za 98% (168).

Postavlja se pitanje sudjeluje li vitamin D u etiologiji i patogenezi bolesti ili sama bolest ili terapija uvjetuju njegovo sniženje. Jedno istraživanje je pokazalo da 90% djece u vrijeme postavljanja dijagnoze leukemije (AML i ALL) imaju nedovoljne razine vitamina D koja se značajno snizi nakon terapije reindukcije (169). Sinha i sur. su pokazali da djeca s malignom bolesti imaju 21,3% veći rizik od vitamin D deficijencije s razinama ispod 25 ng/mL u usporedbi sa zdravim kontrolama (P=0,013) (170). U našem istraživanju razine vitamina D su određivane neposredno nakon postavljanja dijagnoze, a prije početka terapije. Stoga možemo zaključiti da izmjerene razine u naših ispitanika ne predstavljaju posljedicu terapije akutne limfoblastične leukemije.

Rastući broj dokaza pokazuje vezu između VDR polimorfizama i rizika od pojave i napredovanja karcinoma (171). Poznato je da vitamin D u odraslih ima veze s karcinomom kolona, prostate, jajnika i dojke (172-177), no još ne postoji dovoljan broj istraživanja koji mogu pouzdano povezati koncentraciju vitamina D s pojavom bilo koje maligne bolesti u djece. Istraživanja na životinjama su pokazala da teška vitamin D deficijencija ili delecija VDR gena povećava rizik od razvoja karcinoma (178). Također je na životinjama dokazano da injiciranje kemijskih analoga vitamina D smanjuje veličinu tumora ili tumorsku

incidenciju (179, 180). Danas je poznato da antikancerogena djelovanja vitamina D uključuju različite mehanizme na staničnoj razini i možemo ih rezimirati na antiproliferativni učinak, regulaciju apoptoze, supresiju angiogeneze, poticanje stanične diferencijacije, protuupalno djelovanje, sudjelovanje u popravku DNA te imunomodulatorno djelovanje (166). Svoj antiproliferativni učinak vitamin D provodi na različite načine kao što je inhibicija staničnog ciklusa i inhibicija Hedgehog signalnog puta (181). Indukcija Hedgehog signalnog puta dovodi do povećanja angiogenih faktora, ciklina, ekpresije anti-apoptotskih gena ili smanjenja ekspresije apoptotskih gena i time doprinosi razvoju brojnih tumora; tumora mozga, pluća, dojke, prostate i kože. Kalcitriol može inhibirati Hedgehog signalizaciju i proliferaciju stanica u slučaju bazalioma, karcinoma bubrega i gušterače (182-185). Kalcitriol u određenim stanicama blokira mitogeni efekt *Insulin like growth factora* (IGF) poticanjem ekpresije proteina koji se veže i ograničava funkciju IGF-A (186). Vitamin D također potiče aktivnost transformirajućeg faktora rasta (TGFβ) koji ima ulogu u ranoj karcinogenezi, a može inducirati apoptozu i čuvati genetsku stabilnost (187). Osim s Hedgehog signalizacijom, kalcitriol može interferirati i s Wnt/β katenin signalizacijom koja je važna za inicijaciju i progresiju mnogih karcinoma. Nedostatak VDR-a u stanicama izaziva aberantnu aktivaciju Wnt/β katenin signalnog puta (188). Budući da postoje dokazi o tome koliko je upala i kronična iritacija važna sastavnica nastanka tumora jasno je i koliko važnu ulogu ima protuupalno djelovanje vitamina D koji djeluje na urođeni i stečeni imunološki odgovor te na metabolizam prostaglandina (189, 190).

Razlog zbog kojeg posebno smatramo da može imati utjecaja na malignitete krvi i krvotvornih organa je upravo taj što je otkriven veliki broj njegovih imunomodulatornih učinaka i samim time smatramo da ima veze sa proliferacijom, diferencijacijom i apopotozom hematopoetskih stanica koje su usko povezane s imunološkim sustavom.

Već 1988, Shu i sur. su pokazali da je dugoročna (dulja od 1 godine) prekoncepcijska konzumacija ulja jetre bakalara (bogato A i D vitaminom) povezana s nižim rizikom za razvoj akutnih leukemija u djece. Međutim, još nije dokazano koja tvar u ulju jetre bakalara ima taj protektivni učinak (191). Također veća konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda u prvoj godini života, potencijalno posredovanjem vitamina D, snižava rizik od razvoja leukemije u dječjoj dobi (192). Postoje i neki dokazi koji povezuju status vitamina D ili izloženost suncu s hematološkim malignitetima i retinoblastomom u djece (193, 194). Smatra se da preventivni učinak izloženosti suncu na karcinome nije posredovan isključivo vitaminom D, nego također

drugim mehanizmima neovisnim o vitaminu D kao što je modulacija imunološkog sustava i cirkadijalnog ritma (166).

Ne samo da je još uvijek nepoznato bi li nadoknada vitamina D poboljšala ishod djece s malignom bolesti, nego ostaje i pitanje bi li održavanje razine vitamina D na određenoj vrijednosti mogli koristiti kao preventivnu mjeru i koja je to ciljna koncentracija vitamina D. Svakako je važno provesti nadoknadu vitamina D u djece koja su vitamin D deficijentna zbog učinaka na homeostazu minerala i zdravlje kosti, a o učinku na ostale bolesti će se nastaviti istraživanja. American Academy of Pediatrics (AAP) za svu dojenčad, djecu i adolescente preporučuje minimalni dnevni unos od 400 internacionalnih jedinica (IU) vitamina D kako bi prevenirali razvoj rahitisa i održali razine vitamina D iznad 20ng/mL (50nmol/L). Novorođenčadi bi se trebalo davati od 400-800 IU dnevno (4). Nedonoščad je pod većim rizikom za deficijenciju vitamina D zbog kraćeg trajanja transplacentarnog prijenosa, nedovoljne izloženosti UV zrakama i manjeg udjela masnog tkiva te posljedično nižih zaliha vitamina D. Preporučene dnevne doze za novorođenčad jako niske porođajne težine (<1500g) su 200-400 IU, a za one teže od 1500g ta doza iznosi 400 IU (195). Ukoliko se razvije vitamin D deficijencija, APP preporučuje terapiju od 1000 IU za novorođenčad, 1000-5000 IU za dojenčad i >5000 IU za dijete starije od 1 godine na dan oralno kroz 2-3 mjeseca (4).

Budući da neka istraživanja potiču mišljenje da vitamin D može imati povoljan utjecaj na tijek i ishod bolesti, važno je utvrditi status vitamina D u pacijenta te započeti nadoknadu ako je ona potrebna (196, 197). Na tržištu su dostupni različiti pripravci vitamina D koji se mogu koristiti pa su tako pripravci ergokalciferola dostupni kao oralne otopine, kapsule i tablete, pripravci kolekalciferola postoje kao oralne kapi, oralne otopine, kapsule, tablete, tablete za žvakanje i šumeće tablete, a kalcitriol se može naći u obliku oralnih otopina, kapsula ili otopina za injekciju (198).

Na kraju je važno napomenuti neke nedostatke samog istraživanja. Radi se o retrospektivnom istraživanju razine vitamina D u skupini djece oboljele od ALL te nemamo podatke o razini vitamina D usporedive zdrave populacije koja bi bila kontrolna skupina. Uzorak ispitanika je malen, a mjerenje vitamina D je provedeno u samo jednom trenutku te nije poznat status vitamina D u ove djece prije pojave bolesti, kao niti nakon liječenja tijekom kojeg su dobivali nadoknadu vitamina D. Međutim, činjenica o mjerenju vitamina D prije početka liječenja je korisna stoga što možemo zaključiti da VDD i VDI nisu posljedica terapije.

6. ZAKLJUČAK

Zaključak našeg istraživanja je u skladu s većinom drugih istraživanja koja su ispitivala razinu vitamina D u djece s malignom bolesti, a pokazuju da većina ispitanika ima određeni stupanj vitamin D deficijencije u trenutku dijagnoze ili je razviju do kraja liječenja (199-209). S obzirom na to da je otkriven širok raspon djelovanja vitamina D, posebice njegov imunomodulatorni učinak, smatramo važnim potaknuti praćenje njegovih koncentracija u bolestima u čijoj patogenezi može imati ulogu. Još uvijek u svijetu ne postoje velike eksperimentalne studije koje bi proučile uzročno posljedičnu vezu između statusa vitamina D u djece i pojave i ishoda akutne limfoblastične leukemije. Potrebna su dodatna istraživanja koja će utvrditi stvarnu preventivnu i terapijsku moć primjene vitamina D u djece s leukemijama.

7. POPIS LITERATURE

1. Kim SY. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2013;18(2):45.

2. Lee JY, So T-Y, Thackray J. A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. J Pediatr Pharmacol Ther 2013;18(4):277–91.

3. Voet D., Voet J.G.: Biochemistry. Volume one. Biomolecules, mechanisms of enzyme action, and metabolism. New York, John Wiley&Sons, 2004: 663-64.

4. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008;122(2):398-417.

5. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl JMed. 2007;357(3):266-81.

6. Leerbeck E, Sondergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. Br J Nutr. 1980;44(1):7-12.

7. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. Br J Biomed Sci 2013;70(4):161–72.

8. Karczmarewicz E, Łukaszkiewicz J, Lorenc R. Vitamin D - the mechanism of action, epidemiological studies, the standard of supplementation. Standardy Medyczne 2007;4:169-74.

9. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). Endocr Rev 1989;10:294-307.

10. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Haddad JG. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects and subjects with liver disease. J Clin Invest 1984;74:1966-71.

11. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:969-75.

12. Haddad JG, Matsouka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous sythesis. J Clin Invest 1993;91:2552-5.

13. Haddad JG. Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): multiple tasks. J Steroid Biochem Mol Biol 1995;53:579-82.

14. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russel DW. Deorphanisation of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxilase. J Biol Chem 2003;278:38084-93.

15. Ohyama Y, Yamasaki T. Eight cytochrome P450s catalyze vitamin D metabolism. Front Biosci 2004;9:3007-18.

16. St Arnaud R, Messerlian S, Moir JM, Omdahl JL, Glorieux FH. The 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase gene maps to pseudovitamin D-deficiency rickets (PDDR) disease locus. J Bone Miner Res 1997;12:1552-9.

17. Zehnder D, Bland R, Williams MC et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase gene and its splice variant. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:888-94.

18. Flanagan JN, Wang L, Tangpricha V, Reichrath J, Chen TC, Holick MF. Regulation oft he 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase gene and its splice variant. Recent Results Cancer Res 2003;164:157-67.

19. Wang L, Whitlatch LW, Flanagan JN, Holick MF, Chen TC. Vitamin D autocrine system and prostate cancer. Recent Results Cancer Res 2003;164:223-7.

20. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase and production of 1alpha,25hydroxyvitamin D3 by human dendtritic cells. Blood 2003;102:3314-6.

21. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004;80:1689S-96S.

22. Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH, et al. Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption. Endocrinology 2010;151:4613-25.

23. Zehnder D, Bland R,Walker EA et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. J Am Soc Nephrol 1999;10:2465-73.

24. Makin G, Lohnes D, Byford V, Ray R, Jones G. Target cell metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 to calcitroic acid. Evidence for a pathway in kidney and bone involving 24-oxidation. Biochem J 1989;262:173-80.

25. Reddy GS, Tserng Ky. Calcitroic acid, end product of renal metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 through C-24 oxidation pathway. Biochemistry 1989;28:1763-9.

26. Christakos S, Ajibade D, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 2010;39(2):243–53.

27. Marcinowska-Suchowierska E, Walicka M, Tałałaj M, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Sewerynek E. Vitamin D supplementation in adults – guidelines. Postępy Nauk Medycznych 2010;2:160-6.

28. Norman AW. Mini review: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. Endocrinology 2006;147:5542-8.

29. Freedman LP, Arce V, Perez Fernandez R. DNA sequences that act as high affinity targets for the vitamin D3 receptor in the absence oft he retinoid X receptor. Mol Endocrinol 1994;8:256-73.

30. Jones G, Strugnell SA, DeLuca Hf. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 1998;78:1193-231.

31. Zella LA, Meyer MB, Nerenz RD, Lee SM, Martowicz ML, Pike JW. Multifunctional enhancers regulate mouse and human vitamin D receptor gene transcription. Mol Endocrinol 2010;24:128-47.

32. Lorenc R, Kaczmarewicz E, Kryśkiewicz E, Płudowski P. Vitamin D provision and suplementation standards. Standardy Medyczne. Pediatria 2012;9:595-604.

33. Wranicz J, Szostak-Węgierek D. Health outcomes of vitamin D. Part I. characteristics and classic role. Rocz Państwowego Zakładu Hig 2014;65(3):179–84.

34. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. Endocrinology 2008;149:558–64.

35. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. Eur J Immunol 2005;35:217–24.

36. Uitterlinden AG, Fang Y,van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D related disease states. J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89-90:187-93.

37. Wuerzner G, Burnier M, Waeber B. Should hypertensive patients take vitamin D? Curr Hypertens Rep 2012;14:318-23.

38. Butler MW, Burt A, Edwards TL et al. Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. Ann Hum Genet 2011;75:201-10.

39. Feng M, Li H, Chen SF, Li WF, Zhang FB. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta analysis. Endocrine 2012;43:318-26.

40. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. Diabetes 2011;60:1624-31.

41. Hussein AG, Mohamed RH, Alghobashy AA. Synergism of CYP2R1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. Cell Immunol 2012;279:42-5.

42. Ramos-Lopez E, Kahles H, Weber S et al. Gestational diabetes mellitus and vitamin D deficiency: genetic distribution of CYP27B1 and CYP2R1 polymorphisms. Diabetes Obes Metab 2008;10:683-5.

43. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. Diabetes 2007;56:2616-21.

44. Nemere I, Dormanen MC, Hammond MW, Okamura WH, Norman AW. Identification of a specific binding protein for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. J Biol Chem 1994;269:23750-6.

45. Holick MF: Vitamin D status: measurement, interpretation and clincal application. Ann Epidemiol 2009;19:73-8.

46. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. Am J Clin Nutr, 2006;84:694-7.

47. Hart GR, Furniss JL, Laurie D, et al. Measurement of vitamin D Status: background, clinical use and methodologies. Clin Lab 2006;52(7-8):335-43.

48. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. Autoimmun Rev. 2010;9(11):709-15.

49. US Department of Agriculture. Provisional table on the vitamin D content of foods. March 1999. [citirano 29.06.2017.] Dostupno na: www.nal.usda.gov.

50. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. Clarification od DRIs for calcium and vitamin D across age groups. J Am Diet Assoc 2011;111:1467.

51. Coetzee M, Kruger MC. Osteoprotegerin-receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand ratio: a new approach to osteoporosis treatment? South Med J 2004;97(5):506-11.

52. Rodriguez M, Muñoz-Castañeda JR, Almaden Y. Therapeutic use of calcitriol. Curr Vasc Pharmacol 2013;5.

53. Holick M. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):353-73.

54. Wagner C, Greer F. and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008;122:1142-52.

55. Zagaria M.: Osteomalacia: Vitamin D deficiency and bone pain. U.S. Pharmacist 2009;34(3):22-4.

56. Kaludjerovic J, Vieth R. Relationship between Vitamin D during perinatal development and health. J Midwifery Womens Health 2010;55(6):550-60.

57. Pack A. Bone health in people with epilepsy: Is it impaired and what are the risk factors? Seizure 2008;17(2):181-6.

58. Jasik A, Tałałaj M, Paczyńska M, Walicka M, Wąsowski M, Marcinkowska-Suchowierska E. Vitamin D and osteoporosis. Postępy Nauk Medycznych 2008;1:8-13.

59. Granado-Lorencio F, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Donoso-Navarro E, Silvestre-Mardomingo R. Serum levels of 3-epi-25-OH-D3 during hypervitaminosis D in clinical practice. J Clin Endocrin Metab 2012;97(12):2266-70.

60. Pilz S, Dobnig H, Winklhofer-Roob B et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:1228-33.

61. Schwartz Z, Graham EJ, Wang I et al. Phospholipase A2 activating protein (PLAA) is required for 1alpha,25(OH)2D3 signaling in growth plate chondrocytes, J Cell Physiol 2005;203:54-70.

62. Nair-Shalliker V, Clements M, Fenech M, Armstrong BK. Personal sun exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. Photocem Photobiol 2012;89:208-14.

63. Tiosano D, Wildbaum G, Gepstein V, et al. The role of vitamin D receptor in innate and adaptive immunity: a study in hereditary vitamin D-resistant rickets patients. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1685–93.

64. Olliver M, Spelmink L, Hiew J, Meyer-Hoffert U, Henriques-Normark B, Bergman P. Immunomodulatory effects of vitamin D on innate and adaptive immune responses to Streptococcus pneumoniae. J Infect Dis. 2013;208:1474–81.

65. Ohta M, Okabe T, Ozawa K, Urabe A, Takaku F. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) stimulates proliferation of human circulating monocytes in vitro. FEBS Lett. 1985;185:9–13.

66. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:6800–5.

67. Piemonti L, Monti P, Sironi M, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. JImmunol. 2000;164:4443-51.

68. Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, et al. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:2495–2503.

69. Mayne CG, Spanier JA, Relland LM, Williams CB, Hayes CE. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. Eur J Immunol. 2011;41:822–32.

70. LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. J Immunol. 2009;183:5458–67.

71. Wang et al.Cutting edge: 1,25.Dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. J. Immunol. 2004;173:2909-12.

72. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol. 2010;10:482-96.

73. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. J Neurol. 2009;256(9):1468-79.

74. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. Nutrients. 2013;5(7):2502-21.

75. Müller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihyroxyvitamin D3. Immunol Lett. 1991;28:115-20.

76. Cantrona MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. Proc Nutr Soc. 2011;69:286-9.

77. Baeke F, Korf H, Overbergh L, Verstuyf A, Thorrez L, van Lommel L et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+CD25highCD127 low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. J Immunol. 2011;186:132-42.

78. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosupresive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: Preferential inhibition of Th1 functions. J Nutr 1995;125:1704S-8S.

79. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. Diabetologia 2004;47:451-62.

80. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM et al. Lineage – specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the development of effector CD4 T cells. J Biol Chem 2011;286:997-1004.

81. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HFJ, Garra AO. 1α25-dihyroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. J Immunol 2001;167:4974-80.

82. Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. Immunology 1986;57:159-63.

83. Crowle AJ, Ross EJ, and May MH. Inhibition by 1, 25(OH)2-vitamin D3 of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. Infect Immun 1987;55:2945-50.

84. Salamon H, Bruiners N, Lakehal K, Shi L, Ravi J, Yamaguchi KD et al. Cutting edge: Vitamin D regulates lipid metabolism in Mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol 2014;193:30-4.

85. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol 2008;37:113-9.

86. Mastala Y, Nyangulu P, Banda RV, Mhemedi B, White SA, Allain TJ. Vitamin D deficiency in medical patients at a central hospital in Malawi: a comparison with TB patients from a previous study. PLoS One 2013;8:e59017.

87. Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. J Infect 2011;63:321-6.

88. Grant WB. Solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D may reduce the risk of septicemia. Dermatoendocrinol. 2009;1:37-42.

89. Nierman DM, Mechanick JI. Bone hyperresorption is prevalent in chronically critically ill patients. Chest. 1998;114:1122-8.

90. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. J Clin. Endocrinol. Metab. 2003;88: 4623-32.

91. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care with sepsis. J Transl Med 2009;7:28.

92. White AN, Ng V, Spain CV, Johnson CC, Kinlin LM, Fisman DN. Let the sun shine in: effects of ultraviolet radiation on invasive pneumococcal disease risk in Philadelphia, Pennsylvania. BMC Infect Dis. 2009;9:196.

93. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2009;169:384–90.

94. Mohamed WA, Al-Shehri MA. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. J Trop Pediatr. 2013;59:29–35.

95. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. Adv Nutr. 2011;2:244–53.

96. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. Am J Clin Nutr. 2007;85:788–95.

97. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. Clin Exp Allergy. 2009;39:875–82.

98. Freishtat RJ, Iqbal SF, Pillai DK, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. J Pediatr. 2010;156:948–52.

99. Goleva E, Searing DA, Jackson LP, Richers BN, Leung DY. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:1243–51.

100. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. Respir Res. 2013;14:25.

101. Morales E, Romieu I, Guerra S, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. Epidemiology. 2012;23:64–71.

102. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157:168–75.

103. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:52–8.

104. Mathieu C, Gysemans C,Giuletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. Diabetologia 2005;48:1247-57.

105. Casteels K, Waer M, Bouillon R et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabetes. Clin Exp Immunol 1998;112:181-7.

106. Littorin B, Blom P, Scholin A et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study In Sweden (DISS). Diabetologia 2006;49:2847-52.

107. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr 2009;154:132-4.

108. Janner M, Balinari P, Mullis PE, Fluck CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. Swiss Med Wkly 2010;140:w13091.

109. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2006;29:650-6.

110. Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. Diabetes Care 2005;28:2926-32.

111. Daga RA, Laway BA, Shah ZA, Mir SA, Kotwal SK, Zargar AH. High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India. Arq Bras Endocrinol Metabol 2012;56:423-8.

112. Yin K, Deng X, Mo ZC, et al. Tristetraprolin-dependent post-transcriptional regulation of inflammatory cytokine mRNA expression by apolipoprotein A-I: role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal transducer and activator of transcription 3. J Biol Chem. 2011;286:13834–45.

113. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. Circulation. 2013;128:2517–31.

114. Stojanovic OI, Lazovic M, Vuceljic M. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D. Arch Med Sci. 2011;7:179–88.

115. Merke J, Milde P, Lewicka S, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. J Clin Invest. 1989;83:1903–15.

116. Rebsamen MC, Sun J, Norman AW, Liao JK. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 induces vascular smooth muscle cell migration via activation of phosphatidylinositol 3-kinase. Circ Res. 2002;91:17–24.

117. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lipids Health Dis. 2012;11:42.

118. Earthman CP, B eck man LM, Mas o d k ar K, Sible ySD. The link between obesity and low circulating25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. Int J Obes (Lond) 2012;36:387-96.

119. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF.Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J ClinNutr 2000;72:690-3.

120. Villamor E, Marin C, Mora-Plazas M, Baylin A. Vitamin D defciency and age at menarche: a prospective study. Am JClin Nutr 2011;94:1020-5.

121. Diller L, Li FP. Epidemiology of Cancer in Childhood. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998;2:1071-91.

122. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. J Clin Oncol 2011;29:551-65.

123. Rajić L. Leukemije dječje dobi Childhood Leukemias Etiologija ALL-a. 2001;10(2):167–72.

124. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998;2:1245-85.

125. Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. U: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2003;1135-66.

126. Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:13950-4.

127. Greaves M. Childhood leukemia. BMJ 2002;324:283-7.

128. Pui C-H, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia – current status and future perspectives. 2001;2(10):597–607.

129. Franco RF, Simoes BP, Tone LG, Gabellini SM, Zago MA,Falcao RP. The methylenetetrahydrofolate reductaseC677T gene polymorphism decreases the risk of childhood acute lymphoblastc leukemia. Br J Haematol 2001;115:616-8.

130. Roganović J. Akutna limfoblastična leukemija u djece Acute lymphoblastic leukemia in children. 47(4):343–52.

131. Shu Xo, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP et al. Brest-feeding and risk of childhood acute leukemia. J Natl Cancer Inst 1999;91:1765-72.

132. Golub TR, Gilliland DG. The Molecular Biology of Cancer. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998;2:1092-146.

133. Sato Y, Rowley JD. Chromosomal abnormalities in childhood hematologic malignant diseases. U: Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998;2:1147-82.

134. Grier HE, Civin CI. Myeloid leukemias, myelodysplasia, and myeloproliferative disease in children. U:Nathan DG, Orkin SH, ur. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1998;2:1286-321.

135. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Mod Pathol 2000 13(2):193-207.

136. Batinić D. Imunološka fenotipizacija akutnih leukemija dječje dobi. Paediat Croat 1997;41(S1):83-90.

137. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. J Immunol Methods 2000;243:59-75.

138. Weir EG, Ali Ansari-Lari M, Batista DA, Griffin CA, Fuller S, Smith BD et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. Leukemia 2007;21:2264-70.

139. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1998;339: 605–15.

140. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocolfor infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentrerandomised trial.l. Lancet 2007;370:240–50.

141. Landau H, Lamanna N. Clinical manifestations and treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in adults. Curr Hematol Malig Rep 2006;1:171–9.

142. Pui C-H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006;142–6.

143. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, et al. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. Pediatr Blood Cancer 2005;45:10–5.

144. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial—MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2005;106:3760–7.

145. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. JAMA 2003;290:2001–7.

146. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome inpediatric acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2007;25:2063–9.

147. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007;109:3189–97.

148. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Blood 2007;110:1112–5.

149. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group(CCG). Blood 2007;109:926–35.

150. Tiefenbach A. Akutne leukemije u djece. Bilten Hematol Transf 1983;10:51-9.

151. Labar B, Hauptmann E. Hematologija. Zagreb: Školska knjiga, 1998

152. Goldie, J.H., Coldman, A.J. Cancer Treat. Rep.1979;63:1727–33.

153. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000;96:3381–4.

154. Pui C-H, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol 2008;9:257–68.

155. Einsiedel HG, von Stakelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. J Clin Oncol 2005;23:7942-50.

156. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastc leukemia and relapse. Br J Haematol 2005;131:579-87.

157. Rivera GK, Zhou Y, Hancock ML, Gajjar A, Rubnitz J, Ribeiro RC et al. Bone marrow recurrence after initial intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2005;103:368-76.

158. Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, Bostrom BC, Breneman JC, Hawks R et al. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Group study CCG-1941. J Clin Oncol 2006;24:3150-6.

159. Tellen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol 2010;28:2339-47.

160. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2003;349:640-9.

161. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. J Clin Oncol 1996;14:362-72.

162. Roganović J. Farmakogenomika u terapiji akutnih limfoblastičnih leukemija u djece. Medicina 2008;44:16-21.

163. Mattana LA, Sather HN, Trigg ME, et al. Osteonecrosis as acomplication of treating acute lymphoblastic leukemia inchildren: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 2000;18:3262–72.

164. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N Engl J Med. 2011;364:248–54.

165. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske: Statistički ljetopis Republike Hrvatske 2016, stranica 43 [citirano 11.07.2017.] Dostupno na: http://www.dzs.hr/Hrv/Publication/stat_year.htm

166. Genc DB, Ozkan MA, Buyukgebiz A. Vitamin D in childhood cancer: a promising anticancer agent? Pediatr Endocrinol Rev. 2013;10(4):485-93.

167. Helou M, Ning Y, Yang S, Irvine P, Bachmann LM, Godder K, et al. Vitamin D deficiency in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(3):212-7.

168. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughin JA, Holick MF. Sunscreen suppress cutaneous Vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab 1987:64:1165-8.

169. Naz A, Qureshi RN, Shamsi TS, Mahboob T. Vitamin D levels in patients of acute leukemia before and after remission-induction therapy. Pak J Med Sci 2013;29(1):10-4.

170. Sinha A, Avery P, Turner S, et al. Vitamin D status in paediatric patients with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2011;57:594–8.

171. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on Vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. Carcinogenesis 2009;30:1170-80.

172. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. Am J Public Health. 2006;96:468–83.

173. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103:708–11.

174. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. Am J Prev Med. 2007;32:210–6.

175. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2007;85:1586–91.

176. Skowronski R, Peehl DM, Feldman D. Vitamin D and prostate cancer: 1, 25 dihydroxyvitamin D3 receptors and actions in human prostate cancer cell lines. Endocrinology. 1993;132:1952–60.

177. Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, et al. Antiproliferative effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on primary cultures of human prostatic cells. Cancer Res. 1994;54:805–10.

178. Zinser GM, Suckow M, Welsh J. Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen-induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues. J Sterodi Biochem Mol Bol 2005;97:153-64.

179. Huerta S, Irwin RW, Heber D, Go VL, Koeffler HP, Uskokovic MR et al. 1alpha, 25(OH)(2)-D(3) and its synthetic analogue decrease tumor load in the APC(min) mouse. Cancer Res 2002;62(3):741-6.

180. Otoshi T, Iwata H, Kitano M, Nishizawa Y, Morii H, Yano Y et al. Inhibiton of intestinal tumor development in rat multi-organ carcinogenesis and aberrant crypt foci in rat colon carcinogenesis by 22-oxa-calcitriol, a synthetic analogue of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. Carcinogenesis 1995;16:2091-7.

181. Chiang KC, Chen TC. The anti-cancer actions of Vitamin D. Anticancer Agents Med Chem 2012;13:126-39.

182. Cohen DJ. Targeting the hedgehog pathway: Role in cancer and clinical implications of its inhibition. Hematol Oncol Clin North Am 2012;26:565-88.

183. Tang JY, Xiao TZ, Oda Y, Chang KS, Shpall E, Wu A et al. Vitamin D3 inhibits hedgehog signaling and proliferation in murine basal cell carcinomas. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:744-51.

184. Dormoy V, Beraud C, Linder V, Coquard C, Barthelmbs M, Brasse D et al. Vitamin D3 triggers antitumor activity through targeting hedgehog signaling in human renal cell carcinoma. Carcinogenesis 2012;33:2084-93.

185. Bruggemann LW, Queiroz KC, Zamani K, van Straaten A, Spek CA, Bijlsma MF. Assesing the efficacy of the hedgehog pathway inhibitor Vitamin D3 in a murine xenograft model for pancreatic cancer. Cancer Biol Ther 2012;10:79-80.

186. Kveiborg M, Flyvbjerg A, Eriksen EF, Kassem M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates the production of insulin-like growth factor-binding proteins-2, -3 and -4 in human bone marrow stromal cells. Eur Endocrinol 2001;144:549-57.

187. Chen A, Davis BH, Sitrin MD, Brasitus TA, Bissonnette M. Transforming growth factor-beta 1 signaling contributes to caco-2 cell growth inhibition induced by 1,25(OH)(2)D(3). Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;283:G864-74.

188. Larriba MJ, Ordonez-Moran P, Chicote I, Martin-Fernandez G, Puig I, Muñoz A et al. Vitamin D receptor deficiency enhances Wnt/beta-catenin signaling and tumor burden in colon cancer. PLos One 2011;6:e23524.

189. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420:860-7.

190. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of Vitamin D. Annu Pharmacol Toxicol 2011;51:311-36.

191. Shu XO, Gao YT, Brinton LA, Linet MS, Tu JT, Zheng W et al. A population- based case-control study of childhodd leukemia in Shanghai. Cancer 1988;62:635-44.

192. Diamantaras AA, Dessypris N, Sergentanis TN, Ntouvelis E, Athanasiadou-Piperopoulou F, Baka M et al. Nutrition in early life and risk of childhood leukemia: A case-control stduy in Greece. Cancer Causes Control 2013;24:117-24.

193. Jemal A, Devesa SS, Fears TR, Fraumeni JF Jr. Retinoblastoma incidence and sunlight exposure. Br J Cancer 2000;82:(11)1875-8.

194. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Ultraviolet B and incidence ratesy of leukemia worldwide. Am J Prev Med 2011;41:68-74.

195. Abrams SA; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics. 2013;131(5):e1676-e83.

196. Osborne JE, Hutchinson PE, Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? Br J Dermatol. 2002;147(2):197-213.

197. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. Cancer. 2002;94(6):1867-75.

198. Wolters Kluwer Health, Inc. Vitamin D formulations: drug facts and comparisons. 2005. [citirano 29.05.2017.] Dostupno na: http://www.factsandcomparisons.com

199. Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, Wu B, Barr RD. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: Influence of disease, drugs and nutrition. Int J Cancer Suppl 1998:11:35-39.

200. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, Barr RD. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. J Bone Miner Res 1996:11:1774-83.

201. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber CE, Cockshott WP, Tam C, Barr RD. Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1995:126:557-64.

202. Arikoski P, Komulainen J, Riikonen P, Voztilainen R, Knip M, Kröger H. alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: A 1-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1999:84:3174-81.

203. Van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. J Pediatr 2002:141:204-10.

204. El-Ziny MA, Al-Tonbary YA, Salama OS, Bakr A, Al-Marsafawy H, Elsharkawy AA. Low bone mass in children with malignant lymphoma. Pediatr Hematol Oncol 2007:24:577-85.

205. El-Ziny MA, Al-Tonbary YA, Salama OS, Bakr AA, Al-Marsafawy H, Elsharkawy AA. Low turnover bone disease in Egyptian children with acute leukaemia. Hematology 2005:10:327:33.

206. Kelly KM, Thornton JC, Hughes D, Osunkwo I, Weiner M, Wang J, Horlick M. Total body bone measurements: A cross-sectional study in children with acute lymphoblastic leukaemia during and following completion of therapy. Pediatr Blood Cancer 2009:52:33-8.

207. El-Hajj Fuleihan G, Muwakkit S, Arabi A, Daouk LE, Ghalayini T, Chaiban J, Abboud M. Predictors of bone loss in childhood hematologic malignancies: A prospective study. Osteoporosis Int 2012:23:665:74.

208. Wiernikowski JT, Barr RD, Webber C, Guo CY, Wright M, Atkinson SA. Alendronate for steroid-induced osteopenia in children with acute lymphoblastic leukaemia or non-Hodgkin's lymphoma: Results of a pilot study. J Oncol Pharm Pract 2005:11:51-6.

209. Boot AM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Cancer 1999:35:1693-7.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi koncentraciju vitamina D u djece s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) koji su liječeni u KBC-u Split te ga usporediti s preporučenim razinama za pedijatrijsku dob zdrave populacije.

Materijali i metode: Ispitanici su bila djeca hospitalizirana u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u razdoblju od 1.rujna 2013. do 30. lipnja 2017. s dijagnozom ALL-a. Istraživanje se provelo retrospektivnom presječnom analizom iz medicinske dokumentacije pismohrane Klinike za dječje bolesti KBC Split. Koncentracija vitamina D se izmjerila upotrebom dostupnog komercijalnog Elecsys® Vitamin D testa. Istraživanje je odobreno je od strane Etičkog povjerenstva KBC Split.

Rezultati: Suficijencija vitamina D u djece oboljele od ALL-a je nađena u 2 (10%) ispitanika. Snižene razine vitamina D je imalo 90% ispitanika; 20% ispitanika je imalo vitamin D insuficijenciju, a 70% vitamin D deficijenciju. Prosječna koncentracija vitamina D u djece oboljele od ALL-a u ovom istraživanju iznosila je 42,6 nmol/L. S obzirom na spol, prosjek je iznosio 47,5 nmol/L u muške djece i 36,6 nmol/L u ženske djece. Prosječna koncentracija vitamina D u skupini ispitanika dobi između 1 i 9 godina iznosila je 40,6 nmol/L, u skupini ispitanika starosti između 10 i 15 godina taj prosjek je bio 47,7 nmol/L, a djeca starija od 15 godina su imala prosječnu koncentraciju vitamina D vrijednosti 43.0 nmol/L.

Zaključak: Čak 90% djece s novootkrivenom akutnom limfoblastičnom leukemijom ima sniženu razinu vitamina D. Vitamin D deficijencija naših ispitanika nije bila posljedica terapije budući da su razine mjerene prije početka liječenja. Preporučljivo je kontrolirati razinu vitamina D tijekom liječenja djece s ALL-om i po potrebi je nadoknađivati.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Vitamin D concentration among children hospitalized in University Hospital Center Split with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia.

Objective: The aim of this study was to investigate vitamin D concentration among children hospitalized in University Hospital Center Split with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and compare it with recommended vitamin D concentrations for healthy pediatric population.

Patients and methods: Patients were children hospitalized at the Department of Pediatrics at University Hospital Center Split in the period between 1st September 2013 and 30th June 2017 with diagnosis of ALL. Research was conducted by retrospective cross-sectional analysis of medical records of Department of Pediatrics at University Hospital Centre Split. Serum vitamin D concentration was measured using a commercially available Elecsys® Vitamin D total assay. Ethics Committee of the University Hospital Centre Split approved the study.

Results: Vitamin D sufficiency among children suffering from ALL was found in 2 (10%) patients. Low vitamin D levels were present in 90% patients; 20% patients had vitamin D insufficiency and 70% had vitamin D defficiency. Mean vitamin D concentration in children suffering from ALL in this study was 42.6 nmol/L. Considering sex, mean vitamin D concentration among male patients was 47.5 nmol/L and 36.6 nmol/L among female patients. Mean vitamin D concentration in group of patients aged between 1 and 9 years old was 40.6 nmol/L, in group of patients aged between 10 and 15 years old that number was 47.7 nmol/L and mean vitamin D concentration was 43.0 nmol/L in children older than 15 years old.

Conclusion: We have come to a conclusion that 90% children with newly diagnosed ALL have low vitamin D concentration. Vitamin D deficiency of our patients was not developed due to therapy because vitamin D concetrations were measured before the treatment started. It is recommended to control vitamin D level in children with ALL during therapy and if necessary, supplement it.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Meri Mirčeta

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 23.06.1992., Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: hrvatsko

ADRESA: Stoci 6, Split

KONTAKT: mircetameri@gmail.com

OBRAZOVANJE

1999.-2007. - Osnovna škola „Mejaši“

2007.-2011. - V. gimnazija „Vladimir Nazor“ Split

2011.-2017. - Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

OSOBNE VJEŠTINE I OSPOSOBLJENOST

STRANI JEZICI: engleski jezik (C1)

njemački jezik (B1)

španjolski jezik (A1)

RAČUNALNE VJEŠTINE: dobro služenje računalom i Microsoft Office programom

UMJETNIČKE VJEŠTINE: ples, suosnivačica i članica pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta u Splitu

VOZAČKA DOZVOLA: B

NAGRADE I PRIZNANJA

2016. Dekanova nagrada za akademsku godinu 2014./2015.