

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATARINA MEHLE

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATARINA MEHLE

**OCENA OBSEŽNOSTI VNOSA VITAMINA A V ORGANIZEM S HRANO,  
PREHRANSKIMI DOPOLNILI IN KOZMETIČNIMI IZDELKI TER MOŽNE  
POSLEDICE NJEGOVIH PREVISOKIH KONCENTRACIJ**

**EVALUATION OF THE EXTENT OF VITAMIN A INTO AN ORGANISM WITH  
FOOD, FOOD SUPPLEMENTS, AND COSMETIC PRODUCTS AND POSSIBLE  
CONSEQUENCES OF ITS TOO HIGH CONCENTRATIONS**

Ljubljana, 2015

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof.dr. Matjaža Jerasa, mag.farm.

### **Zahvala**

Zahvaljujem se prof.dr. Matjažu Jerasu, za vse nasvete in pomoč pri pisanju diplomske naloge.

Zahvaljujem se tudi družini, fantu in prijateljem za vso pomoč in podporo v času študija in pisanja diplomske naloge.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof.dr. Matjaža Jerasa, mag.farm.

Ljubljana, 2015

Katarina Mehle

## VSEBINA

POVZETEK .....	III
ABSTRACT .....	V
SEZNAM OKRAJŠAV .....	VII
1. UVOD .....	1
1.1 VITAMINI.....	1
1.1.1 Razdelitev vitaminov .....	1
1.2 VITAMIN A .....	2
1.2.1 Delovanje in vloga v organizmu.....	3
1.2.2 Viri vitamina A v hrani.....	4
1.2.3 Metabolizem.....	5
1.2.4 Posledice hipovitaminoze vitamina A.....	7
1.2.5 S hipervitaminozo povezana toksičnost .....	7
1.3 KOZMETIČNI IZDELKI Z RETINOIDI OZIROMA VITAMINOM A .....	8
1.3.1 Retinojska kislina (tretionin) .....	9
1.3.2 Retinol, retinal in estri retinola.....	9
1.3.3 Mehanizem delovanja na kožo lokalno nanesenih retinoidov.....	11
1.4 PREHRANSKA DOPOLNILA Z VITAMINOM A.....	11
1.4.1 Priporočen dnevni vnos (PDV).....	12
1.5 VITAMIN A IN OSTEOPOROZA .....	13
1.5.1 Dejavniki tveganja.....	14
1.5.2 Vloga vitaminov A in D .....	14
2. NAMEN DELA.....	17
3. METODE .....	18
4. REZULTATI.....	20
4.1 PRIMERJAVA KOZMETIČNIH IZDELKOV Z RETINOLOM NA SLOVENSKEM TRGU .....	20
4.2 PRIMERJAVA PREHRANSKIH DOPOLNIL Z VITAMINOM A .....	24
4.3 ANALIZA ODGOVOROV NA ANKETNI VPRAŠALNIK .....	28

4.4	IZRAČUNI POVPREČNIH ABSORPCIJ RETINOLA .....	36
4.4.1	Kozmetični izdelki.....	36
4.4.2	Prehranska dopnila .....	38
4.4.3	Običajna prehrana.....	40
4.5	Ocena sistemske obremenjenosti anketirank, ki ob normalni prehrani sočasno uporabljajo tudi kozmetične izdelke in prehranska dopnila z vitaminom A .....	42
5.	SKLEPI .....	46
6.	LITERATURA.....	49

#### KAZALO SLIK IN TABEL

<i>Slika 1: Kemijske strukture beta karotena in metabolitov vitamina A (7).....</i>	<i>3</i>
<i>Slika 2: Metabolizem vitamina A (7). .....</i>	<i>6</i>
<i>Slika 3: Uporaba kozmetičnih izdelkov z vitaminom A/retinolom v anketirani populaciji. 28</i>	
<i>Slika 4: Vrste kozmetičnih izdelkov z vitaminom A in delež njihove uporabe med anketirankami .....</i>	<i>28</i>
<i>Slika 5: Povprečna uporaba kozmetičnega izdelka z vitaminom A na dan/teden. ....</i>	<i>30</i>
<i>Slika 6: Dolžina uporabe kozmetičnih izdelkov z vitaminom A.....</i>	<i>30</i>
<i>Slika 7: Uporaba prehranskih dopnil z vitaminom A med anketirankami. ....</i>	<i>31</i>
<i>Slika 8: Vrste prehranskih dopnil z vitaminom A in njihova uporaba med anketirankami .....</i>	<i>32</i>
<i>Slika 9: Uživanje prehranskih dopnil z vitaminom A v določenih obdobjih. ....</i>	<i>33</i>
<i>Slika 10: Povprečno uživanje živil z vitaminom A na teden. ....</i>	<i>34</i>
<i>Slika 11: Uživanje določenih živil izključno v določenem letnem obdobju. ....</i>	<i>34</i>
<i>Slika 12: Težave anketirank s krhkimi kostmi in zlomi.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 1: Vsebnost vitamina A v prehrani .....</i>	<i>19</i>
<i>Tabela 2: Izračunane ocene vnosa vitamina A s posameznim kozmetičnim izdelkom. ....</i>	<i>36</i>
<i>Tabela 3: Izračunane ocene vnosa vitamina A s prehranskimi dopnili. ....</i>	<i>38</i>
<i>Tabela 4: Izračunane ocene vnosa vitamina A s posameznimi živili v normalnih obrokih. 40</i>	

#### KAZALO PRILOG

<i>Priloga I: Sestavine in dostopnost kozmetičnih izdelkov, ki smo jih navedli v anketi.....</i>	<i>53</i>
<i>Priloga II: Sestavine in dostopnost izbranih prehranskih dopnil, ki smo jih navedli v anketi .....</i>	<i>55</i>
<i>Priloga III: Primer anketnega vprašalnika .....</i>	<i>58</i>

## POVZETEK

Vitamin A je v maščobah topen vitamin s pomembno vlogo v številnih fizioloških procesih. Biološko aktivne oblike vitamina A so retinol, retinal in retinojska kislina. Ker se vitamin A iz telesa izloča počasi, lahko pride do prevelikega vnosa vitamina A, ki je za organizem toksičen. Raziskave so pokazale, da bi lahko bil njegov kronično povečan vnos vpleten v nastanek osteoporoze, ki največkrat prizadene ženske v menopavzi. Vir vitamina A poleg hrane predstavljajo tudi kozmetični izdelki in prehranska dopolnila. Zato smo v okviru diplomske naloge želeli oceniti možne obsege njegovega vnosa iz vseh omenjenih virov. Pri tem smo se omejili na populacijo 150 žensk, starih od 45 do 60 let, za katere predvidevamo, da največkrat uporabljajo tovrstne preparate, hkrati pa so najbolj izpostavljene razvoju osteoporoze. S pomočjo anketnega vprašalnika smo prišli do ugotovitev, da kozmetične izdelke z vitaminom A uporablja 31,3% anketirank, slaba tretjina (26,7%) pa jih jemlje prehranska dopolnila, ki vsebujejo vitamin A. Četrtna anketirank (25%) tovrstna prehranska dopolnila jemlje samo poleti, kar pomeni, da lahko v tem letnem času pride do preobremenitve organizma s tem vitaminom. Z izračunanjem obsega absorpcije retinola iz kozmetičnih izdelkov smo ugotovili, da lahko njegov vnos iz tistih z visoko vsebnostjo retinola, doseže kar polovico priporočenega dnevnega vnosa, ki za ženske v Sloveniji znaša 800 µg ekvivalentov retinola na dan. Zato je potrebna posebna pozornost, zlasti kadar uporabnice kozmetike z vitaminom A hkrati jemljejo tudi prehranska dopolnila, ki ga prav tako vsebujejo. Iz slednjih lahko namreč v telo vnesemo velike količine vitamina A, ki pogosto presegajo priporočeni dnevni vnos in celo najvišjo dovoljeno dnevno količino, ki je v naši državi 1500 µg ekvivalentov retinola na dan. Poleg prehrane so torej prav prehranska dopolnila eden glavnih virov vitamina A, zato jih moramo uporabljati previdno. V okviru diplomske naloge smo s pomočjo rezultatov ankete izračunali tudi povprečni dnevni vnos vitamina A s prehrano in ugotovili, da lahko dosežemo njegovo najvišjo dovoljeno dnevno količino. Pri tem pa se moramo zavedati, da je njegova absorpcija v veliki meri odvisna od prisotnosti maščob v zaužitem obroku in je zato lahko pogosto tudi manjša. Na koncu smo izračunali še celotno dnevno absorpcijo retinola za dvanajst anketirank, ki so ob običajni prehrani sočasno uporabljale kozmetične izdelke in jemale prehranska dopolnila z vitaminom A. Pri večini je bil skupni ocenjeni

vnos večji od 2.000  $\mu\text{g}$  ekvivalentov retinola na dan, kar presega tako vrednost priporočenega dnevnega vnosa kot tudi najvišjo dovoljeno dnevno količino. Več kot polovica anketirank (58,33%), ki sočasno jemlje prehranska dopolnila in uporablja kozmetične izdelke z vitaminom A, je že imela težave s krhkimi kostmi in zlomi. Zaradi premajhne raziskovane populacije in dejstva, da je ta patologija odvisna od številnih dejavnikov, ni neposrednega dokaza, da bi prevelik vnos vitamina A lahko predstavljal večje tveganje za nastanek krhkih kosti in zlomov povezanih z osteoporozo. Ne glede na to pa se nam zdi zelo pomembno dodatno osveščanje, predvsem starejših žensk v menopavzi, o ustrezni uporabi in vnosu vitamina A v organizem ter o možnih posledicah njegove pretirane uporabe.

**Ključne besede:** vitamin A, retinol, prehranska dopolnila, kozmetični izdelki, osteoporoz

## ABSTRACT

Vitamin A is a fat-soluble vitamin with an important role in numerous physiological processes. Biologically active forms of vitamin A are retinol, retinal, and retinoic acid. Because vitamin A slowly secretes from a body, we can have too large input of vitamin A, which is toxic for an organism. The researches has shown its chronically increased input in the organism is connected with osteoporosis, which mostly affects women in menopause. The source of vitamin A besides food also present cosmetic products and food supplements. Therefore, we wanted to evaluate all possible ranges of its input from the mentioned sources in the diploma thesis. We focused on the population of 150 women, aged from 45 to 60, where we assumed that they mostly use such products and they are also exposed to osteoporosis development at the same time. With a questionnaire, we came to the conclusions that 31.3% of the respondents use cosmetic products with vitamin A, a little less than third (26.7%) use food supplements which include vitamin A. A quarter of the respondents (25%) use such food supplements only during summer, which means that only in that period there can come to the overload of the organism with that vitamin. With calculation of the absorption of retinol range from cosmetic products, we found out that its input from those with high content of retinol reach half of the recommended daily input which is 800  $\mu\text{g}$  of the equivalents of retinol a day for women in Slovenia. Therefore, we have to be especially careful when users of cosmetic products with vitamin A eat food supplements at the same time, which also include the vitamin. We can also intake large amounts of vitamin A from the latter, which frequently exceeds the recommended daily income and even the largest permitted daily amount, which is 1500  $\mu\text{g}$  of retinol equivalents a day in our state. Beside food, there are food supplements, which are the main source of vitamin A; therefore, we have to use them carefully.

In the diploma thesis, we have calculated an average daily input of vitamin A with food with the results of the questionnaire. We have to be aware that its absorption is greatly dependent on the presence of fats in an eaten meal and it can be frequently smaller. We have also calculated daily absorption of retinol for twelve respondents who with normal eating at the same time also used cosmetic products and food supplements with vitamin A. The completely evaluated income has mostly been higher than 2,000  $\mu\text{g}$  of equivalents of retinol a day, which exceeds value of the recommended daily input and also the highest



allowed daily quantity. More than half of the respondents (58.33%), who eat food supplements and use cosmetic products with vitamin A at the same time, has already had problems with fragile bones and fractures. Because of too small researched population and a fact that pathology depends on numerous factors, there is no direct proof that too large input of vitamin A could present larger risk for fragile bones and fractures, connected with osteoporosis. It seems important to additionally inform, especially older women in menopause, about the appropriate use and input of vitamin A into the organism and possible consequences of its excessive use.

**Keywords:** vitamin A, retinol, food supplements, cosmetic products, osteoporosis.

## SEZNAM OKRAJŠAV

BMD – Mineralna kostna gostota (ang. *Bone Mineral Density*)

DHA – Deoksiheksanojska kislina (ang. *DocosaHexaenoic Acid*)

DNA – Deoksiribonukleinska kislina (ang. *DeoxyRibonucleic Acid*)

HIV – Virus imunske pomanjkljivosti (ang. *Humani Immunodeficientni Virus*)

INCI – Mednarodna nomenklatura za kozmetične sestavine (ang. *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*)

IU – Mednarodna enota (ang. *International Units*)

KI – Kozmetični izdelek

MMP – Matrične metaloproteinaze (*Matrix MetalloProteinases*)

mRNA – Obveščevalna ribonukleinska kislina (ang. *Messenger Ribonucleic Acid*)

PDV – Priporočeni dnevni vnos

RAR – Receptor retinojske kisline (ang. *Retinoic Acid Receptor*)

RBP – Transportni protein retinola (ang. *Retinol Binding Protein*)

RDA – Priporočeni dnevni vnos (ang. *Reccomended Daily Intake*)

RE – Ekvivalenti retinola (ang. *Retinol Equivalent*)

RXR – Retinoidni X receptor (ang. *Retinoid X Receptor*)

SED – Količina sistemsko razpoložljive snovi ob predvidljivi uporabi (ang. *Systemic Exposure Dosage*)

SPF – Sončni zaščitni faktor (*Sun Protection Factor*)

SZO – Svetovna zdravstvena organizacija

UL – Najvišja dovoljena dnevna količina (ang. *Tolerable Upper Intake Level*)

UV – Ultravijolično valovanje (ang. *Ultra Violet Radiation*)

# 1. UVOD

## 1.1 VITAMINI

Izraz vitamin se je prvič pojavil leta 1912, izvira iz dveh latinskih besed - vita (življenje) in amin (dušik). Že takrat so vedeli, da so vitamini nujno potrebni za življenje in predvidevali, da spadajo v skupino aminov. Kasneje so sicer ugotovili, da vsi niso amini, vendar pa se je izraz vitamin ohranil vse do danes. Vitamini so organske snovi, ki jih telo nujno potrebuje za normalno delovanje, saj sodelujejo v številnih bioloških procesih. Ker jih človeški organizem ni sposoben sintetizirati sam, razen vitamina D in K ter biotina, jih moramo v končni obliki ali kot provitamine zaužiti s hrano. Ker pa nobeno živilo ne vsebuje čisto vseh vitaminov, se moramo prehranjevati raznoliko. Do pomanjkanja vitaminov lahko pride zaradi enoličnosti, nizkega energijskega vnosa in nizke hranilne gostote obrokov ter zaradi njihovega uničenja med kuhanjem oziroma pripravo hrane. Določena bolezenska stanja, kot so diabetes, malabsorpcija hranil, kajenje, stres, hormonska kontracepcija in alkohol, zahtevajo povečan vnos vitaminov v telo. Pomanjkanje določenega vitamina ali presežek v maščobi topnih vitaminov imata lahko resne posledice za organizem (1, 2).

### 1.1.1 Razdelitev vitaminov

#### *Vodotopni vitamini*

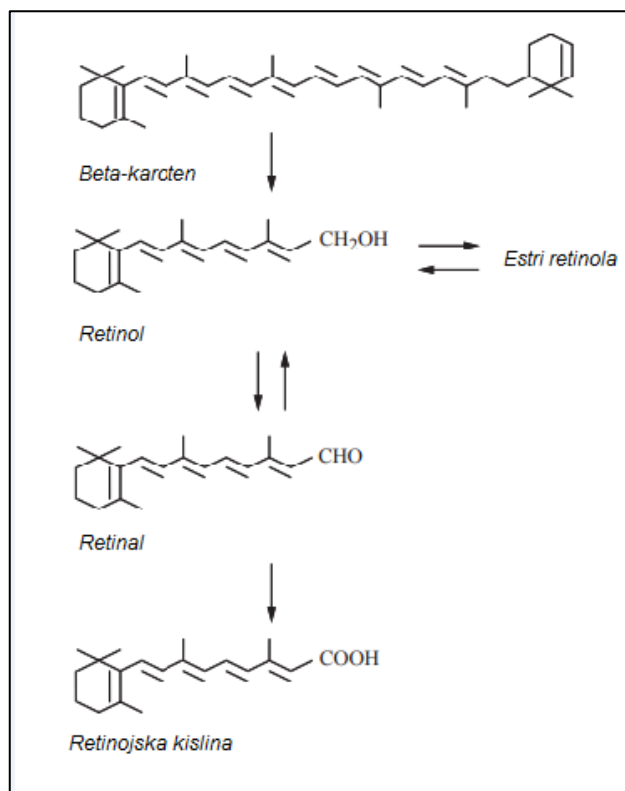
Med vodotopne uvrščamo osem vitaminov skupine B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_5$ ,  $B_7$ ,  $B_9$  in  $B_{12}$ ), ki jih skupno imenujemo B-kompleks, ter vitamin C. Zanje je značilna hitra presnova in izločanje iz telesa, saj se v njem ne skladiščijo. Folna kislina ( $B_9$ ) in vitamin  $B_{12}$  se nahajata v jetrih in se izločata skozi žolč, medtem ko se presežek ostalih vodotopnih vitaminov izloča skozi ledvice. Telesne zaloge, z izjemo vitamina  $B_{12}$ , ki ga lahko telo skladišči do pet let, največkrat zadostujejo le za nekaj tednov, zato moramo za preprečitev pomanjkanja te vitamine uživati redno. Vodotopne vitamine pogosto izgubimo med termično pripravo hrane, saj so številni med njimi občutljivi na toploto (2, 3).

### *V maščobah topni vitamini*

Vitamini A, D, E in K so v maščobah topni vitamini in se po telesu prenašajo s pomočjo plazemskih lipoproteinov in specifičnih transportnih proteinov. Kadar je zaradi različnih bolezni ali jemanja določenih zdravil absorpcija maščob motena, lahko pride do pomanjkanja posameznih vitaminov, saj jih neabsorbirana maščoba prenese v debelo črevo, iz katerega se izločijo z blatom. V maščobah topni vitamini se v telesu skladiščijo predvsem v jetrih in maščobnem tkivu. Ker se iz telesa izločijo veliko počasneje kot vodotopni, jih naše telo ne potrebuje v velikih količinah. Posledice prevelikega vnosa so toksične, zaradi česar jih ne smemo zaužiti v prevelikih količinah. Tudi če jih s hrano dobimo malo, lahko telo ob normalni absorpciji maščob z obstoječimi zalogami do določene mere zadosti potrebe po njih (4).

## **1.2 VITAMIN A**

Vitamin A ali retinol ima pomembno vlogo v številnih fizioloških procesih. Potreben je za normalen vid, rast, proliferacijo in diferenciacijo epiteljskega tkiva, rast kosti, delovanje imunskega sistema, ter za razmnoževanje in embrionalni razvoj. Njegovo odkritje sega v leto 1911, ko je nemški znanstvenik Wilhelm Stepp odkril, da gre za sestavino mleka topno v maščobah, ki je pomembna za rast. Kasneje (leta 1920) so ugotovili, da je to vitamin A. Njegovo kemijsko strukturo je leta 1931 prvi opisal švicarski kemik Paul Karrer, prvič pa so ga sintetizirali leta 1946. Biološko aktivne oblike vitamina A so retinoidi, med katere spadajo retinol, retinal in retinojska kislina (Slika 1). Retinol se v telesu lahko oksidira bodisi do retinala, ki je pomemben za vid ali pa do retinojske kisline, ki je glavni aktivni metabolit vitamina A. Poleg retinola in ostalih derivatov pa vitamin A najdemo tudi v obliki provitamina, in sicer gre za karotenoide. Ti so organski pigmenti, naravno prisotni v rastlinah, nekaterih bakterijah in algah. Poznamo dve obliki karotenoidov, in sicer ksantofile, ki vsebujejo kisikove atome in karotene, ki so brez njih. Karoteni se v telesu pretvorijo do vitamina A. So rumeno - oranžno obarvani in so sestavina določenih vrst sadja in zelenjave. Obstajajo v različnih oblikah, med katerimi imajo v človeškem telesu le alfa, beta in gama karoten ter beta kriptoksantin aktivnost vitamina A. Najpomembnejši med njimi je zagotovo beta karoten. Poleg tega da je antioksidant, je pomemben za dober vid, normalno delovanje imunskega sistema in za splošno zdravje organizma (5, 6).



Slika 1: Kemijske strukture beta karotena in metabolitov vitamina A (7).

### 1.2.1 Delovanje in vloga v organizmu

Vitamin A ima v organizmu številne pomembne funkcije. Omogoča normalno diferenciacijo celic, pomemben je za normalen razvoj zarodka in za vid. Sodeluje pri sintezi vidnega pigmenta rodopsina, ki se nahaja v paličicah mrežnice očesa - retinah. Te so občutljive na svetlobo nizke jakosti, torej na nočno svetlobo, zato so pomembne za gledanje v polmraku in mraku. Vitamin A je prav tako pomemben pri tvorbi očesnega škrlata. Ta v očesni mrežnici skrbi za pretvorbo optičnih signalov in prenos dražljajev v center za vid v možganih. Njegovo pomanjkanje tako povzroča suhost oči (kseratomalacija), nočno slepoto, v najhujšem primeru pa tudi trajno slepoto. Poleg pomembne vloge pri vidu, pa je prav tako potreben za rast in diferenciacijo krovne tkiva, ki prekriva zunanje površine in notranje votline človeškega telesa. Tako pospešuje obnavljanje kože (epitalizacija) in zmanjša njeno poroževanje (keratinizacijo), ter izločanje loja. Vitamin A je pomemben tudi za rast kosti in zob, za normalno spolno aktivnost in razmnoževanje, nastanek posteljice in razvoj zarodka. Dokazano krepi imunsko odpornost,

saj zmanjšuje pojavljanje nekaterih okužb in bolezni, ter celo ščiti pred nastankom določenih vrst raka (8).

Zelo pomembno vlogo v telesu ima tudi beta karoten, prekursor vitamina A. Kot smo že omenili, zagotavlja ohranjanje dobrega vida in normalno delovanje imunskega sistema. Zaradi svojih lipofilnih lastnosti je prisoten v celičnih membranah, kjer preprečuje oksidacijo nenasičenih maščobnih kislin v fosfolipidih in nastanek peroksidov, ki lahko poškodujejo celice (5).

### 1.2.2 Viri vitamina A v hrani

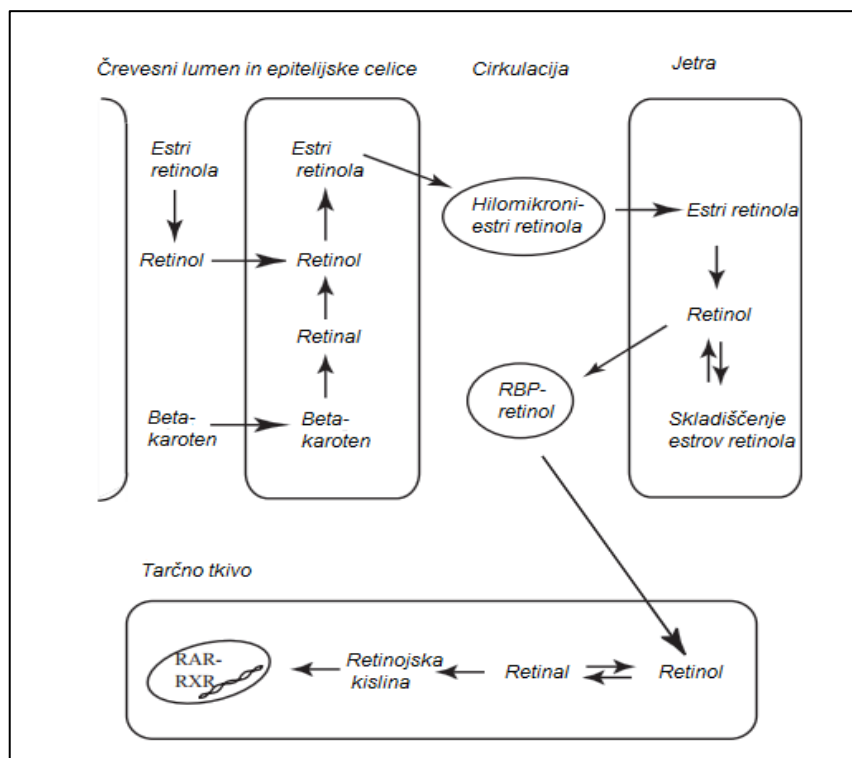
Prehrana je tesno povezana z zdravjem ljudi. Za zadosten vnos vitaminov moramo uživati raznoliko hrano. V živilih najdemo vitamin A v dveh prevladujočih oblikah. Retinol je rumena, v maščobi topna oblika vitamina A. Nahaja se predvsem v hrani živalskega izvora, in sicer v mlečnih izdelkih, jetrih in ribjem olju. Njegov posebej izdaten vir so jetra. Absorpcija retinola je v veliki meri odvisna od prisotnih maščob v hrani, zato bolezenska stanja z njihovo moteno absorpcijo in hrana z nizko vsebnostjo maščob in beljakovin vplivajo na njegovo slabšo absorpcijo. Vir druge najpogostejše oblike vitamina A so rastline, ki vsebujejo karotene. Večino teh provitaminov je prisotnih v sadju in zelenjavi, npr. v špinaci, ohrovtu, krompirju, korenju, mango, avokadu itd. Najpomembnejši med njimi je beta karoten, ki ga najdemo v sadju (mango, melona, marelice itd.) in zelenjavi (korenje, ohrovt, špinaca itd.). Z mešano prehrano dobimo približno 25% vsega vitamina A v obliki provitamina. Tisti, ki ne uživajo hrane živalskega izvora (vegetarijanci), morajo zato poskrbeti za vnos beta karotena s sadjem in zelenjavo. Beta karoten se po zaužitju absorbira v tankem črevesu, njegova absorpcija pa za razliko od retinola ni odvisna od sočasne prisotnosti maščob v hrani. Ne smemo pa pozabiti, da lahko vročina in svetloba povzročita delno izgubo vitamina A. Vsekakor pa so z običajno prehrano potrebe po vitaminu A praviloma dobro pokrite (2, 5).

### 1.2.3 Metabolizem

Vitamin A oziroma retinol se metabolizira po različnih poteh (Slika 2). Lahko se pretvori v estre, ki predstavljajo skladiščno obliko vitamina A, shranjenega v jetrih. Prav tako se lahko oksidira do retinala, ki je pomemben za normalen vid ter do retinojske kisline, glavnega aktivnega metabolita vitamina A, ki je odgovorna za vse njegove preostale funkcije. V metabolne procese so vključeni številni encimi, med katerimi so zelo pomembni tisti, ki uravnavajo pretvorbo retinola v retinal in nato le-tega v retinojsko kislino, saj s tem uravnavajo nivo slednje v tkivih.

Vitamin A lahko v telo vnesemo bodisi v obliki estrov retinola, ki se nahajajo v hrani živalskega izvora ali karotenoidov, ki so v sadju in zelenjavi. Estri retinola se v črevesnem lumnu s pomočjo encimov hidrolizirajo do retinola. Ključni prebavni proces, ki se zgodi v črevesnem lumnu vključuje sproščanje retinoidov in karotenoidov zaužitih s hrano in njihovo emulzifikacijo s pomočjo maščob in žolčnih kislin. Emulzifikacija je nujno potrebna za prehajanje netopnih retinoidov in karotenoidov iz lumna črevesja v enterocite (celice črevesne sluznice). Za uspešno raztapljanje retinola in karotenoidov so torej nujno potrebne maščobe in produkti žolča, kot so žolčne kisline in encimi, odgovorni za hidrolizo. Nekateri karotenoidi prehajajo v enterocite in se nato v nespremenjeni obliki vključijo v hilomikrone, medtem ko se drugi pretvorijo do retinala, ki se reducira v retinol. Pretvorba karotenov v retinol je nadzorovana, zato do nje pride le ob povečanih potrebah po vitaminu A. Zato z uživanjem hrane rastlinskega izvora težje pride do preobremenitve organizma z retinolom. Skoraj ves retinol v enterocitih se v hilomikronih, ki se izločijo skozi črevesne limfne kanale ponovno esterificira nazaj v estre retinola. Naloga hilomikronov je prenašanje prehranskih lipidov iz črevesja v druge dele telesa. Ti veliki lipoproteini se z eksocitozo izločijo v črevesno limfo in se z njo prenesejo v krvni obtok. Po vstopu v kri se preoblikujejo s pomočjo hidrolaze trigliceridov z lipoproteinsko lipazo in s prevzemom apolipoproteina E, posledica česar je nastanek hilomikronskih ostankov. Ti se absorbirajo preko jeter, kar omogoča prenos retinola do drugih organov in tkiv, kot so kostni mozeg, periferne krvne celice, vranica, maščevje, skeletne mišice in ledvice. Ker je retinol zelo pomemben za pravilno diferenciacijo celic, so hilomikroni izjemno pomembni dostavni sistem vitamina A do limfoidnih organov in tkiv, predvsem kostnega mozga in vranice, v katerih potekata intenzivna proliferacija in diferenciacija celic.

Tkiva dobijo večino lipidov in karotenoidov iz hilomikronov v krvnem obtoku, medtem ko ostane večina estrov retinola ujetih v hilomikronskih ostankih, ki se transportirajo do parenhimskih jeternih celic. Večji del retinola iz hilomikronov in hilomikronskih ostankov je shranjen v jetrih. Medtem ko se vezane zaloge vitamina A nahajajo v jetrih, pa se karotenoidi lahko prenašajo v maščobna tkiva po celotnem telesu. Kadar se poveča potreba po vitaminu A, se uskladiščeni estri hidrolizirajo nazaj do retinola, ki se veže na specifične transportne proteine (RBP). Njihova funkcija je prenos v maščobi topnega retinola skozi vodno medcelično okolje, vse do ustreznih encimov in tarčnih tkiv, s čimer se omeji količina prostega vitamina A v celičnih membranah. Prevelika količina prostega retinola moti normalne funkcije in strukturo membran, transportni proteini pa prav tako ščitijo retinol pred neželenimi razpadnimi procesi. Po vezavi retinola na RBP se nastali kompleksi premaknejo v golgijev aparat od koder se nato izločijo iz celic v krvno plazmo. Izločanje RBP iz hepatocitov je strogo kontroliran proces, kar omogoča konstanten nivo retinola v krvni plazmi, in sicer 2  $\mu\text{mol/L}$ . Kadar koncentracija retinola v plazmi pade pod 0,7  $\mu\text{mol/L}$ , lahko govorimo o pomanjkanju vitamina A. Plazemska koncentracija retinojske kisline je v primerjavi z retinolom precej nižja, saj znaša okoli 10 nmol/L (9, 10).



Slika 2: Metabolizem vitamina A (7).



#### 1.2.4 Posledice hipovitaminoze vitamina A

Pomanjkanje vitamina A ima za organizem številne negativne posledice. Najpogosteje se pojavlja v nerazvitem delu sveta, in sicer zaradi neustrezne prehrane. V razvitem delu sveta pa je največkrat posledica kroničnih bolezni prebavil, povezanih z malabsorpcijo maščob. Prvi simptom pomanjkanja je nočna slepota, ki je posledica zmanjšanja sinteze pigmenta rodopsina, nujno potrebnega za vid in razločevanje barv v mraku. Če se pomanjkanje nadaljuje lahko pride do kseroftalmije. To je bolezensko stanje, pri katerem oko ni sposobno proizvajati solz, to pa povzroči izsuševanje površine očesa. Zaradi tega se lahko pojavijo okužbe, ki lahko vodijo celo v trajno slepoto. Pri pomanjkanju vitamina A se pogosto pojavijo težave s kožo. Poveča se izločanje loja in stopnja poroženelosti, kar povzroča aknasto in luskavo kožo. Lahko se pojavijo vnetja, poveča pa se tudi dovzetnost kože za različne okužbe. Zaradi izsušenih sluznic pogosto pride do vnetij dihal, sečil ali prebavil. Pri otrocih s pomanjkanjem vitamina A se lahko upočasni rast, pojavijo pa se tudi nepravilnosti v razvoju skeleta. Pri nosečnicah pomanjkanje retinola vpliva na nepravilen razvoj zarodka, kar lahko izzove spontani splav (5).

#### 1.2.5 S hipervitaminozo povezana toksičnost

Prevelike količine vitamina A v organizmu so toksične. Akutna toksičnost retinola se kaže v obliki slabosti, bruhanja, izčrpanosti, vrtoglavice, povečanega pritiska cerebrospinalne tekočine, zamegljenega vida in sprememb na koži. Pri otrocih in novorojenčkih lahko tovrstna hipervitaminoza povzroči reverzibilno izboklino mehke točke na glavi, kar je najverjetneje posledica prevelikega pritiska cerebrospinalne tekočine. Dolgotrajno oziroma kronično izpostavljanje visokim odmerkom vitamina A, pa vodi do poškodb centralnega živčnega sistema, anemije, izgube telesne teže, zmanjšane apetita, povečanih jeter in vranice ter večjega tveganja za zlom kosti. Tako akutna kot kronična toksičnost sta povezani s povečano koncentracijo estrov retinola v krvni plazmi (11, 12).

Kot smo omenili, so raziskave pokazale, da je kronično povečan vnos vitamina A lahko povezan z nastankom osteoporoze. Presežek vitamina A naravno zavira aktivnost osteoblastov, celic, ki so odgovorne za sintezo kosti in spodbuja nastanek osteoklastov, ki so odgovorni za razgrajevanje kostnine. Zato hipervitaminoza preprečuje oblikovanje in

zmanjšuje gostoto kosti, kar je lahko vzrok za zlome. Prevelike količine vitamina A so lahko teratogene, kar pomeni, da lahko povzročijo nastanek anomalij v plodu. Pravilen vnos retinola mora biti zagotovljen predvsem med prvim trimesečjem nosečnosti. Povečana količina vitamina A v plodu lahko izzove deformacije ter nenormalen razvoj centralnega živčnega sistema, srca in priželjca. Ker je večina retinola shranjenega v jetrih, obstaja tudi močna povezava med njegovim prevelikim vnosom in deformacijo jeter, s čimer se poveča tveganje za nastanek fibroze in ciroze jeter, kar lahko vodi celo v smrt. Raziskave na človeku so pokazale, da lahko na nastanek omenjenih jetrnih bolezni vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so pitje alkohola, hepatitis A, B in C ali jemanje hepatotoksičnih zdravil. Pitje alkohola dokazano poveča toksičnost vitamina A (11).

Za razliko od retinola, ki je v visokih odmerkih toksičen za človeški organizem, pa njegov prekurzor beta karoten ne kaže nobenih tovrstnih znakov. Ob prevelikem vnosu beta karotena se pojavi le rumeno - oranžna obarvanost kože, predvsem na dlaneh in podplatih. To reverzibilno stanje imenujemo karotenodermija in je neškodljivo ter se popravi, ko se količina beta karotena normalizira. Previdnost pri vnosu beta karotena, predvsem v obliki prehranskih dopolnil, pa je potrebna pri težkih kadilcih in tistih, ki redno uživajo alkohol. Raziskave so namreč pokazale, da lahko večje količine beta karotena povečajo tveganje za razvoj pljučnega raka (11, 12).

### **1.3 KOZMETIČNI IZDELKI Z RETINOIDI OZIROMA VITAMINOM A**

Kozmetične izdelke v današnji družbi široko uporabljata oba spola, v vseh starostnih skupinah. Omogočajo izboljšanje zunanega videza, prekrivanje majhnih nepravilnosti in posledic staranja. Opažano vse bolj narašča želja po večni mladosti in posledično iskanje metod oziroma učinkovin, ki bi omogočile »zavrteti čas nazaj«. Retinodi se v kozmetični industriji uporabljajo kot aktivne učinkovine predvsem v izdelkih »anti-age«, namenjenih zaviranju znakov fotostaranja kože, zmanjševanju gub in pigmentnih rašč. Družino retinoidov sestavljajo vitamin A (retinol) in njegovi naravni derivati, kot so njegovi naravni estri, retinaldehid (retinal), retinojska kislina in številni sintetični derivati. Retinoidi so vpleteni v številne celične procese, ki jih nadzorujejo preko interakcij s specifičnimi receptorji (13).

### 1.3.1 Retinojska kislina (tretionin)

Medtem ko se v kozmetičnih izdelkih kot aktivne učinkovine nahajajo predvsem retinol in njegovi estri, se v pripravkih, večinoma dostopnih le na recept, uporablja najučinkovitejša oblika retinoidov, retinojska kislina, znana tudi pod imenom tretionin. Tretionin je eden najbolj raziskanih retinoidov, ki je zelo učinkovit v boju proti fotostaranju kože. Čeprav se je v dermatologiji uporabljal že leta 1960, pa je njegove pozitivne učinke prvi dokazal Kligman šele leta 1986. Pri dnevnem nanašanju kreme z 0,05% tretionina na fotostarano kožo obraza in podlakti, so v primerjavi s kožo, na katero so nanesli le mazilno podlago, opazili vrsto sprememb, in sicer hiperplazijo epidermisa, odstranitev mikroskopskih aktiničnih keratoz, enotno razporeditev melaninskih granul, sintezo novega kolagena v papilarnem dermisu in angiogenezo (14). Dermalno nanešeni retinoidi so torej sposobni vsaj delno popraviti strukturne poškodbe kože, ki je bila pretirano izpostavljena UV žarkom. Fisher in sodelavci so v raziskavi ex-vivo odkrili, da tretionin povzroči popolno blokado kolagenaze, encima, ki je odgovoren za razgradnjo kolagena, in blokira aktivacijo z UV žarki induciranih transkripcijskih dejavnikov (15). Njihova učinkovitost je posledica številnih histoloških sprememb v koži, kot so povečana debelina epidermisa, enotno razporejanje melanina in večja kompaktnost rožene plasti. Poleg tretionina se pogosto uporablja tudi tazaroten, ki sodi med retinoide novejše generacije. Poleg vseh pozitivnih učinkov, pa ima uporaba retinojske kisline tudi negativne posledice. Retinojska kislina ima namreč visoko stopnjo iritativnosti, zato na koži velikokrat povzroča reakcije v obliki eritemov, luskavosti kože in pekočega občutka. Nekateri ljudje zaradi hudih reakcij celo prenehajo z njihovo uporabo. Toleranca je odvisna od tipa kože, rase, starosti in obsega poškodb kože zaradi izpostavljenosti sončnim žarkom. Zaradi tega mora dermatolog vsako zdravljenje z retinoidi prilagoditi posamezniku (13).

### 1.3.2 Retinol, retinal in estri retinola

Kot smo že omenili, kozmetični izdelki največkrat vsebujejo retinoide v obliki retinola, njegovih estrov (retinol palimitat, retinol acetat itd.) in retinala. Retinol se v kozmetičnih izdelkih uporablja od leta 1984. Njegovih potencialnih učinkov pri zdravljenju fotostaranja pa so se začeli zavedati, ko je Kang leta 1995 dokazal, da aplikacija retinola na zdravo

človeško kožo, tako kot retinojska kislina, povzroči odebelitev epidermisa in spremeni izražanje mRNA proteinov (16). Prav tako so opazili, da v nasprotju z retinojsko kislino retinol zelo redko povzroči eriteme in draženje kože. Fisher in sodelavci so dokazali, da retinol onemogoči nastanek z UV žarki induciranih metaloproteinaz zunajceličnega matriksa (MMP; ang. *Matrix MetalloProteinase*) in stimulira tvorbo novega kolagena v fotostarani koži (17). Nato so Pierard-Franchiomont in sodelavci izvedli klinično raziskavo z uporabo formulacije z retinolom (18). Opazili so, da je vidno izboljšala videz finih gub po 12 tednih uporabe in zaključili, da je tudi retinol lahko učinkovit pri zaviranju staranja in fotostaranja kože. Vseeno pa je njegova učinkovitost v primerjavi z retinojsko kislino kar 20-krat manjša. Ker je retinol zelo nestabilna spojina, saj lahko pod vplivom svetlobe in zraka hitro pride do njegove razgradnje v biološko neaktivne oblike, je zelo pomembna tudi podlaga, v katero je retinol vgrajen. Retinaldehid oziroma retinal je prav tako pogosto prisoten v kozmetičnih izdelkih. To je prekurzor retinojske kisline v človeških keratinocitih. V koži se retinaldehid metabolizira do retinojske kisline ali do retinola in njegovih estrov, zato je primeren za zdravljenje fotostaranja. V primerjavi z retinojsko kislino je tudi manj iritabilen. Poleg retinola in retinala se v kozmetiki zelo pogosto uporabljajo še estri retinola, kot so retinil palmitat, retinil acetat in retinil propionat. Ker je njihova učinkovitost v primerjavi z retinolom in retinalom še nekoliko manjša, jih morajo v kozmetične izdelke vgraditi v precej višjih koncentracijah. Njihova pogosta uporaba v kozmetičnih izdelkih pa je posledica zelo nizke stopnje iritativnosti (13).

Čeprav so retinol, njegovi estri in retinal v primerjavi z retinojsko kislino bistveno varnejši za uporabo v kozmetičnih izdelkih, pa lahko v posameznih primerih vseeno izzovejo iritacijo kože. Ker je retinol občutljiv na UV svetlobo, ki lahko povzroči njegovo razgradnjo v biološko neučinkovite spojine, se kreme z retinoidi uporabljajo predvsem zvečer. Kadar jih uporabljamo čez dan, pa je nujno potrebna dodatna zaščita s kremo, ki vsebuje zaščitni UV faktor. Uporabo večine tovrstnih izdelkov odsvetujejo nosečnicam, pri čemer priporočajo posvet z zdravnikom (12).

### 1.3.3 Mehanizem delovanja na kožo lokalno nanesenih retinoidov

Učinki retinoidov so povezani z njihovo vezavo na specifične celične receptorje, ki delujejo kot transkripcijski dejavniki (nadzorujejo prepisovanje DNA). Pomembni sta predvsem dve družini receptorjev, in sicer RAR (angl. *Retinoic Acid Receptor*) in RXR (angl. *Retinoid X Receptor*). Prvi nadzorujejo prepisovanje DNA preko vezave na specifična mesta v tarčnih genih. Receptorji nato bodisi stimulirajo ali pa zavrejo izražanje genov. Receptor RAR veže nase *trans* in *9-cis* obliko retinojske kisline, medtem ko se na RXR lahko veže samo *9-cis* oblika. Lokalno naneseni retinoidi torej dokazano delujejo proti fotostaranju kože, in sicer tako, da povečajo proliferacije epidermalnih celic, kar vodi v odebelitev povrhnjice. Poleg tega povečajo tudi kompaktnost rožene plasti in vplivajo na sintezo in odlaganje glukozaminoglikanov, polisaharidov, ki se nahajajo v vezivnih tkivih in sluzi, vežejo vodo in katione in s tem povečajo elastičnost vezivnih tkiv. Poleg tega retinoidi pomagajo okrepiti naravno zaščitno delovanje kože (13).

Posledica njihovega delovanja je bolj gladka in čvrsta koža. Da lahko retinoidi vplivajo na vse omenjene procese, se morajo v telesu metabolizirati do aktivnega metabolita, torej do retinojske kisline. Stopnja učinkovitosti posameznega retinoida je odvisna od njegove metabolične oddaljenosti od retinojske kisline in narašča v naslednjem vrstnem redu: estri retinola < retinol < retinal < retinojska kislina (12).

## 1.4 PREHRANSKA DOPOLNILA Z VITAMINOM A

Vse več ljudi se zaveda, da sta zdrava prehrana in zdravje močno povezana. Ker nas vedno hitrejši tempo življenja pogosto sili k manjšemu številu obrokov, ki so ponavadi tudi manj zdravi, se vse več ljudi odloča za nakup različnih vitaminskih oziroma multivitaminskih dodatkov. Pomemben vir vitamina A so tako tudi prehranska dopolnila. Definicija prehranskih dopolnil v Pravilniku o prehranskih dopolnilih se glasi:

»Prehranska dopolnila so živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet, v vrečkah s praškom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in drugih podobnih oblikah s

tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah.« (19)

Vitamin A je v prehranskih dopolnilih na voljo tako v multivitaminskih oblikah kot tudi samostojno. Največkrat je prisoten v obliki retinil acetata in retinil palmitata, v kombinaciji z drugimi vitamini in minerali, medtem ko je beta karoten na voljo tudi samostojno. Koncentracije vitamina A v posameznih prehranskih dopolnilih so različne in so označene na zadnji strani ovojnine. Raziskave kažejo, da približno 28-37% ljudi uživa prehranska dopolnila z vitaminom A. Največkrat so to starejše osebe in mlajši otroci (9).

Vitamin A se uporablja za zdravljenje pomanjkanja vitamina A (hipovitaminoza), prav tako pa lajša simptome pri boleznih, kot so malarija, okužba s HIV (virus imunske pomanjkljivosti), mumps in diareja. Ženske velikokrat uporabljajo vitamin A tudi med menstrualnimi obdobji, pri predmenstrualnem sindromu, vaginalnih okužbah, okužbah s kvasovkami in preventivno za preprečevanje raka dojk. Moški lahko z uživanjem vitamina A povečajo število spermijev. Vitamin A izboljša vid in določena bolezenska stanja oči, kot so glavkom, s starostjo povezana makularna degeneracija in siva mrena. Uporablja se tudi za zdravljenje kožnih bolezni in poškodb, kot so akne, psoriaza, opekline, hiperkeratoza, ihtioza, linchen planus, itd. Uporaben je tudi za preprečevanje in zdravljenje nekaterih vrst raka, zaščito kardiovaskularnega sistema, upočasnitev staranja in spodbujanje imunskega sistema (20).

#### **1.4.1 Priporočen dnevni vnos (PDV)**

Priporočeni dnevni odmerek ali RDA (angl. *Recommended Dietary Allowance*) je povprečna dnevna količina esencialnih hranil, ki zadošča za pokritje prehranskih potreb skoraj vseh zdravih odraslih oseb (97 - 98%). Povprečni vnos, ki je blizu določene vrednosti RDA pomeni, da je tveganje za pomanjkanje določenega mikrohranila zelo majhno. Vrednost RDA temelji na preprečevanju znakov pomanjkanja posameznega hranila in ne upošteva terapevtskih odmerkov. Priporočeni dnevni vnos vitamina A velikokrat podajamo v  $\mu\text{g}$  ekvivalentov retinola (RE), ki predstavljajo vse vire vitamina A v eni sami enoti. Glede na molekulsko maso je 1 RE enak 1  $\mu\text{g}$  retinola oziroma 6  $\mu\text{g}$  beta

karotena. Količino vitamina A nekoliko manj pogosteje podajajo v mednarodnih enotah (IU – *International Units*). Tako 1 RE ustreza 3,33 IU. Ob povečanih potrebah po vitaminih in mineralih je dnevni vnos lahko večji od RDA, vendar pa naj ne bi presegal najvišje dovoljene dnevne količine UL (angl. *Tolerable Upper Intake Level*). To je največja dnevna količina zaužitega hrana, ki naj ne bi predstavljala tveganja za pojav stranskih učinkov pri veliki večini ljudi v določeni populaciji. Bolj ko dnevni vnos presega UL, večje je tveganje za pojav neželenih učinkov (21- 23).

Priporočeni dnevni vnos (PDV) in najvišja dovoljena količina (UL) vitamina A se razlikujeta med državami. V Sloveniji je Inštitut za varovanje zdravja RS izdal referenčne vrednosti za vnos vitamina A, ki se razlikujejo glede na spol in starost. Vrednost PDV za odrasle (19-65 let) znaša 800 µg RE/dan za ženske in 1000 µg RE/dan za moške. Nekoliko višji je PDV za nosečnice (1100 µg RE/dan) in doječe matere (1500 µg RE /dan), ki v tem obdobju potrebujejo nekoliko večje količine vitamina A. Vrednost UL pa znaša 1500 µg RE/dan, kar je kar polovico manj kot v večini drugih držav (24).

## 1.5 VITAMIN A IN OSTEOPOROZA

Osteoporoza je sistemska bolezen okostja, pri kateri pride do zmanjšanja gostote in kvalitete kostne mase. Zaradi tega postane kost bolj porozna in krhka, možnost za zlom pa je posledično veliko večja. Bolezen se pojavi brez začetnih simptomov in zelo hitro napreduje, zato jo imenujemo tudi tiha bolezen. Za vzdrževanje in razvoj kostnine so potrebni vitamini A, C in D ter različni hormoni. Nekje do 30. leta se količina kostnine povečuje, naslednjih deset let ostaja enaka, nato pa se začne zmanjševati. Pri ljudeh z osteoporozo proces razgrajevanja kosti preseže obseg njihovega izgrajevanja, kar vodi do bolj poroznih in krhkih kosti, ki so bolj dovzetne za zlome. Najpogostejši so zlomi zapestja, hrbtenice in kolka. Zlomi hrbtenice in kolkov lahko povzročijo kronične bolečine, invalidnost ali celo smrt. Še posebej pozorne morajo biti ženske, ki vstopijo v obdobje menopavze, saj zaradi izgube funkcije jajčnikov ostanejo brez lastnega estrogena, ki je glavni dejavnik pri uravnavanju kostne gostote. Ker osteoporoza dolgo poteka brez bolezenskih znakov in bolečin, jo težko pravočasno odkrijemo brez merjenja kostne gostote (BMD; angl. *Bone Mineral Density*), ki temelji na podlagi rentgenskih žarkov.

Raziskave kažejo, da naj bi po 50. letu vsaka druga ženska in vsak peti moški trpel za zlomi kosti zaradi neprepoznane in nezdravljene osteoporoze. Osteoporoza je med drugim povezana z zmanjšano količino vitamina D, z novjšimi raziskavami pa so ugotovili, da je tudi povišana koncentracija vitamina A lahko povezana z nastankom te bolezni (7, 25, 26).

### 1.5.1 Dejavniki tveganja

Nastanek osteoporoze je povezan s številnimi dejavniki tveganja. Velik vpliv imata starost in spol. Kot smo že omenili, so ženske po 50. letu, oziroma ob vstopu v menopavzo dovzetnejše za nastanek te bolezni. Gre predvsem za posledico hormonskih sprememb, ki med drugim vplivajo tudi na izgubo kostne gostote. Zelo pomembni sta tudi telesna zgradba in dednost. Ljudje z nižjo telesno težo so izpostavljeni večjemu tveganju za pojav bolezni. Pomemben vpliv ima tudi način življenja. Kajenje, pretirano uživanje kave in alkohola, pomanjkanje telesne aktivnosti ter nepravilna prehrana s premalo kalcija in vitamina D ter preveč nasičenih maščob, lahko vplivajo na nastanek osteoporoze. Pojav bolezni lahko spodbudi tudi uporaba določenih zdravil, zlasti glukokortikoidov in kemoterapevtikov, ki motijo proces obnavljanja kosti (25).

### 1.5.2 Vloga vitaminov A in D

Zelo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravih kosti igrajo tudi interakcije vitamina A in vitamina D. Aktivni obliki vitamina A in D, retinojska kislina in kalcitriol s signaliziranjem povzročata spremembe v celicah preko aktivacije različnih genov in encimov. Tako retinojska kislina aktivira resorpcijo kosti, saj poveča število in aktivnost osteoklastov in zavira rast osteoblastov. Prav tako povzroči izločanje številnih encimov iz osteoblastov, ki so pomembni za mineralizacijo kosti (npr. osteokalcin). Kalcitriol uravnava resorpcijo kosti. Pomanjkanje vitamina D povzroči povečanje količine nemineraliziranega kostnega tkiva in števila osteoblastov, ter onemogoči normalno resorpcijo kosti, kar vodi v nastanek osteomalacije (nepopolna mineralizacija). Resorpcijo kosti torej uravnava tako vitamin A kot vitamin D. Vitamin A in D delujeta antagonistično. Obe aktivni obliki se namreč vežeta na isti sekundarni receptor RXR, zato lahko vezava retinojske kisline onemogoči vezavo kalcitriolu. Aktivna oblika vitamina A



prav tako inducira izražanje encima, ki onemogoči delovanje vitamina D. Raziskave, na živalih, ki so jih hranili z obema vitaminoma hkrati so pokazale, da je toksičnost odvisna od interakcij med njima. Ugotovili so, da uživanje vitamina D povečuje količino vitamina A, ki povzroči toksičnost (26, 27).

Z dvodelno raziskavo so Melhus in sodelavci pokazali, da je kronični vnos 1,5 mg vitamina A na dan lahko povezan z nastankom osteoporoze in povečanjem tveganja za zlome kosti. V prvem delu raziskave je sodelovalo 175 švedskih žensk, med 28. in 74. letom starosti. Določeno število jih je prejelo večje količine vitamina A, ostale pa ne in so predstavljale kontrolno skupino. Gostota kosti se je pri odmerkih retinola, ki so bili manjši od 1,5 mg/dan, povečevala, nad to vrednostjo pa se je začela izrazito zniževati. Ugotovili so, da se s povečanim vnosom vitamina A nad kritično točko vrednost BMD znižuje, pri čemer pa ni povsem jasno ali to velja za ženske pred ali v menopavzi (28).

Za razliko od omenjene, pa številne druge raziskave niso pokazale nobene povezave med povečanim vnosom vitamina A in zmanjšano gostoto kosti. V eni od teh so ocenjevali povezavo med vnosom vitamina A in tveganjem za zlom kolka pri ženskah v menopavzi. Medtem ko pri večini niso našli nobene povezave, pa se je nekoliko večje tveganje za zlom kolka pokazalo le pri preiskovankah z večjim vnosom vitamina A in manjšim vnosom vitamina D (29). Preučili so tudi, ali je večji vnos vitamina A s hrano in prehranskimi dopolnili pri ženskah v menopavzi lahko povezan z večjim tveganjem za zlome kosti. V raziskavi je sodelovalo kar 34.703 žensk. S pomočjo vprašalnika so določili povprečen vnos vitamina A. Ugotovili so, da je bilo pri ženskah, ki so ob normalni prehrani dodatno jemale še prehranska dopolnila, tveganje za zlom kosti 1,18-krat večje, kot pri tistih, ki prehranskih dopolnil niso jemale. Vseeno pa rezultati te raziskave niso pokazali statistično značilne povezave med vnosom vitamina A s hrano in prehranskimi dopolnili ter tveganjem za zlom kosti (30). Mata-Granados in sodelavci so raziskovali povezanost med presežkom vitamina A in tveganjem za nastanek osteoporoze na 232 zdravih španskih ženskah v menopavzi. V odvzetih krvnih vzorcih so merili vsebnost vitaminov D in A. Poleg tega so izvedli še kvantitativno ultrazvočno merjenje kosti, s katerim so ugotavljali, kakšno je tveganje za osteoporozo. 55,1% prostovoljk je bilo neosteoporoznih, 44,9 % pa osteoporoznih. 36,4 % prostovoljk je imelo povišan nivo retinola v plazmi (retinol > 2,8 µM), pri 64,6 % pa je bil nivo normalen. Pomanjkanje vitamina D (25 (OH) D < 50 nM)

je bilo izraženo pri kar 70,1% od katerih je kar 14,3% kazalo hudo pomanjkanje vitamina D (25 (OH) D < 25 nM), normalen nivo vitamina D pa je imelo 29,9% prostovoljk. Med prostovoljkami, ki so imele znižan nivo vitamina D je imelo kar 60,4% zvišanje nivoja vitamina A (retinol > 2,8 µM). Ugotovili so, da lahko pomanjkanje vitamina D in sočasno zviša nivo vitamina A spodbudita nastanek osteoporoznih zlomov kosti (31).

Čeprav si rezultati raziskav niso enotni, danes velja, da je povečan vnos vitamina A lahko povezan z zmanjšano gostoto kosti in povečanim tveganjem za zlome. Zato povečana količina vitamina A ostaja eden od dejavnikov tveganja za nastanek osteoporoze. Najnižji vnos vitamina A, pri katerem so opazili zmanjšanje gostote kosti in večjo možnost za zlome je 1500 µg RE/dan. Še posebej pozorne na količino vnosa vitamina A morajo zato biti ženske, ki vstopijo v menopavzo, saj so v tem času najbolj izpostavljene razvoju te bolezni. Seveda pa imajo na nastanek bolezni zelo velik vpliv tudi drugi dejavniki, kot so starost, spol, genetika in življenjski slog.

## 2. NAMEN DELA

Namen diplomskega dela je oceniti količino vnosa vitamina A v organizem preko normalne prehrane, prehranskih dopolnil in kozmetičnih izdelkov. Zato bomo pregledali njegovo vsebnost v kozmetičnih izdelkih in prehranskih dopolnilih, ki se največ uporabljajo na slovenskem trgu. Pri tem nameravamo primerjati tovrstne izdelke, ki so na voljo tako v lekarnah kot v drogerijah. Poskušali bomo ugotoviti, ali lahko ob običajni vsakodnevni prehrani, z dodatno uporabo različnih izdelkov, ki vsebujejo retinoide, pride do njihovega prevelikega vnosa in s tem do potencialno nevarne preobremenitve organizma. Ker je osteoporoza v današnjem času zelo razširjena bolezen, ki prizadene predvsem starejšo žensko populacijo in jo nekatere raziskave povezujejo tudi s prevelikim vnosom vitamina A, bomo v tem smislu poskušali vsaj delno preučiti tudi ta vidik. Za doseg naših ciljev bomo izdelali anketni vprašalnik in z njim od predstavnic izbrane ciljne populacije prostovoljno pridobili želene podatke za preverjanje naših predpostavk.

Preveriti želimo naslednje hipoteze:

- Kozmetika, ki je na voljo v lekarnah, se po vsebnostih vitamina A razlikuje od tiste, ki je na razpolago v drogerijah.
- Normalna prehrana ustrezno pokrije potrebe po vitaminu A.
- S sočasno dolgotrajnejšo uporabo kozmetičnih izdelkov in prehranskih dopolnil, ki vsebujejo vitamin A lahko, ob normalni prehrani pride do predoziranja organizma z vitaminom A.
- Prevelik vnos vitamina A je lahko eden od dejavnikov tveganja za nastanek osteoporoze in z njo povezanih zlomov kosti v preiskovani populaciji.

### 3. METODE

V prvem delu diplomske naloge smo opisali najbolj prodajane kozmetične izdelke z vitaminom A v lekarnah in v drogerijah. Primerjali smo, ali se tovrstna kozmetika, ki je na voljo v lekarnah, kako razlikuje od tiste, dostopne v drogerijah, in sicer glede na koncentracije retinola, ki jih ti izdelki vsebujejo. Poleg kozmetičnih izdelkov smo zbrali in opisali tudi najbolj prodajana prehranska dopolnila, ki vsebujejo vitamin A, oziroma njegovo prekursorško obliko beta karoten. Ugotavljali smo, zakaj se ta prehranska dopolnila uporabljajo in kakšne količine vitamina A vsebujejo.

V drugem delu diplomske naloge smo analizirali odgovore na anketni vprašalnik, ki je bil namenjen ciljni populaciji žensk med 45. in 60. letom starosti, za katero smo sklepali, da največkrat uporablja kozmetične izdelke in prehranska dopolnila z vitaminom A (Priloga I). Anketa je sestavljena iz treh delov. Na ta način smo poskušali izvedeti, ali anketiranke uporabljajo kozmetične izdelke z retinolom, katere, v kakšni obliki, koliko časa in povprečno kolikokrat na dan. Prav tako nas je zanimalo, ali anketiranke uživajo prehranska dopolnila z vitaminom A, in sicer katera, povprečno kolikokrat na dan/teden/mesec ter ali jih jemljejo vse leto ali le določen letni čas. Zbrali smo tudi podatke o tem, kolikokrat na teden se na njihovem jedilniku znajdejo živila, ki vsebujejo največje količine vitamina A ter ali katero od teh živil jedo samo v določenem letnem času. Končni del ankete smo namenili vprašanju, povezanim z osteoporozo, pri čemer nas je zanimalo, ali so anketiranke že imele kdaj težave s krhkimi kostmi in zlomi. Pričakovali smo, da bomo z analizo zbranih podatkov lahko ocenili, ali lahko v določenih primerih pride do predoziranja oziroma posledične preobremenitve organizma z vitaminom A in ali je to morebiti povezano z zlomi zaradi krhkih kosti (osteoporoz). Pri anketirankah, ki uporabljajo točno določene kozmetične izdelke z vitaminom A, smo ugotovili, kakšne so koncentracije retinola v njih ter na osnovi njihove količine v dnevni kožni nanosih izračunali približno dnevno izpostavljenost retinolu oziroma vrednost SED (ang. *Systemic Exposure Dose*). Za izračun bomo uporabili naslednji enačbi:

Enačba 1: 
$$m_2 = m_1 \times F$$

Enačba 2: 
$$SED = m_2 \times C_R \times A_R$$

Legenda:

$m_2$  ..... dnevna izpostavljenost kozmetičnemu izdelku [g]

$m_1$  ..... masa nanesenega izdelka [g]

F ..... frekvenca nanosa [/dan]

$C_R$  ..... koncentracija retinola v izdelku [%]

$A_R$  ..... absorpcija retinola [%]

SED .... dnevna sistemska izpostavljenost [ $\mu\text{g RE/dan}$ ]

Poleg tega smo preverili, koliko anketirank jemlje prehranska dopolnila z vitaminom A in kakšne so njihove koncentracije v posameznih pripravkih. S pomočjo obstoječega podatka o povprečni absorpciji retinola smo ocenili, kakšen je sistemski vnos vitamina A preko prehranskih dopolnil (37). Nato smo na osnovi odgovorov anketirank in vsebnosti vitamina A v posameznem živilu (Tabela 1), ter ob upoštevanju povprečne absorpcije retinola izračunali, koliko vitamina A na dan zaužijejo s prehrano in koliko s prehranskimi dopolnili. S pomočjo razpoložljivih podatkov smo ocenili, v kolikšni meri se vitamin A absorbira preko kože po nanosu kozmetičnih izdelkov (13). Za lažjo predstavbo smo natančneje izračunali absorpcijo retinola pri tistih posameznikah, ki ob normalni prehrani poleg kozmetičnih izdelkov z vitaminom A uporabljajo tudi prehranska dopolnila. Končni izračun nam bo tako pokazal, ali lahko z običajno prehrano, dodatnim uživanjem prehranskih dopolnil in uporabo kozmetičnih izdelkov prekoračimo dovoljen dnevni vnos vitamina A v telo.

*Tabela 1: Vsebnost vitamina A v prehrani*

Živilo	Vsebnost vitamina A [ $\mu\text{g RE}$ ]	Porcija
<b>Korenje</b>	680	½ skodelice
<b>Krompir</b>	1.100	1 srednji krompir
<b>Špinača</b>	500	½ skodelice
<b>Brokoli</b>	200	½ skodelice
<b>Rdeča paprika</b>	110	½ skodelice
<b>Solata</b>	220	1 skodelica
<b>Suhe marelice</b>	191	¼ skodelice
<b>Melona</b>	130	polovica melone
<b>Mango</b>	112	cel mango
<b>Mleko</b>	150	1 skodelica
<b>Sir</b>	200	50 g
<b>Jetra - goveja</b>	7.000	75 g
<b>Jetra - piščančja</b>	3.222	75 g
<b>Ribje olje</b>	1.382	1 žlica

## 4. REZULTATI

### 4.1. PRIMERJAVA KOZMETIČNIH IZDELKOV Z RETINOLOM NA SLOVENSKEM TRGU

Večina kozmetičnih izdelkov z vitaminom A, ki so dostopni na slovenskem trgu brez recepta, vsebuje kot aktivno učinkovino retinol, njegove estre ali retinal. Kot smo že omenili, so estri retinola, kot so retinil palmitat, retinil acetat in retinil linoleat, sicer najmanj učinkoviti retinoidi, vendar pa veliko manj dražijo kožo kot retinol in retinojska kislina. Da postanejo aktivni, se morajo v telesu naprej pretvoriti v retinol, nato v retinal in končno v aktivno retinojsko kislino. Prav zaradi neželenih učinkov retinojske kisline, v kozmetični industriji raje uporabljajo retinoide, ki so sicer varnejši za uporabo, vendar pa so manj učinkoviti.

Sledijo primerjalni opisi najbolj prodajanih kozmetičnih izdelkov za nego obraza, ki vsebujejo vitamin A.

#### **LA ROCHE POSAY Redermic R, krema za obraz proti gubam - na voljo v lekarni**

To je dermatološka kozmetika, namenjena občutljivi koži. Redermic R predstavlja korekcijski koncentrat, ki deluje proti fotostaranju, poudarjenim gubam in neenakomernemu tenu kože. Krema ima 20 sestavin, med katerimi je 0,1 % čistega retinola ter 0,2 % retinol linoleata. Proizvajalec navaja, da je retinil linoleat oblika retinola s postopnim sproščanjem, ki kožo postopoma oskrbuje z obilnim odmerkom učinkovine. Kremi je dodan tudi adenzin, ki omogoča večjo proliferacijo fibroblastov, s tem pa nastajanje zunajceličnega matriksa in kolagena, s čimer je podprto delovanje retinola. Izdelek vsebuje še salicilno kislino, eksfoliant, ki omogoča boljšo penetracijo aktivnih učinkovin v kožo. V liniji Redermic R je poleg kreme za obraz na voljo tudi krema za predel okoli oči, ki prav tako vsebuje retinol in retinil linoleat. Krema se nanaša zjutraj in/ali zvečer po obrazu in vratu. Hraniti jo je treba zaščiteno pred UV žarki. Priporočajo tudi uporabo zaščite pred soncem z SPF (*Sun Protection Factor*), večjim od 15. Proizvajalec ne priporoča uporabe skupaj z drugimi izdelki, ki vsebujejo retinol. Opozarja

tudi, da se ob prvi uporabi lahko pojavijo neprijetni občutki. Takrat je potrebno podaljšati premore med posameznimi nanosi, zato da se koža privadi na retinol (32).

### **VICHY Advanced filler, krema za obraz proti gubam - dostopno v lekarni in drogeriji**

Izdelki Vichy ne sodijo v dermatološko kozmetiko, so pa vsi klinično testirani in so na voljo v lekarnah, od letos dalje pa tudi v drogerijah. Krema Liftactiv advanced filler je aktivni koncentrat, namenjen negi globokih in vertikalnih gub na zreli koži. Vsebuje 28 sestavin. Aktivni učinkovini sta retinol v koncentraciji 0,2 % in patentirana učinkovina LR2412, ki je natrijev tetrahydrojasmonat. To je učinkovina novejšje generacije, ki prodira v globlje plasti kože in tam sproži vrsto mikro transformacij, ki omogočajo popravilo poškodovanih tkiv z rastjo novih celic. Kremo se nanaša po celotnem obrazu, in sicer lahko zjutraj in/ali zvečer. Proizvajalec opozarja, da si je ob uporabi kreme zjutraj potrebno nanesti še kremo za zaščito pred soncem z SPF najmanj 15 (33).

### **AVENE YstheAL, krema za obraz proti gubam - na voljo v lekarni**

Izdelki Avène so dermokozmetični izdelki, kar pomeni, da se prodajajo izključno v lekarnah in so primerni tudi za zelo občutljivo kožo, torej razdraženo, netolerantno in k alergijam nagnjeno kožo. Krema YstheAL vsebuje 19 sestavin. Glavni aktivna učinkovina je retinaldehid oziroma retinal v koncentraciji 0,05 %. V primerjavi z ostalimi kremami je ta količina precej nizka, najverjetneje zato, ker je ta izdelek namenjen tudi za občutljivo kožo, ki lahko zelo hitro reagira na retinol. Krema vsebuje tudi derivat vitamina E, tokoferil glukozid, ki je močan antioksidant in ščiti celice pred radikali. Krema je rahlo obarvana, ne vsebuje dišav in je hipoalergena. Proizvajalec priporoča uporabo 1-krat dnevno, in sicer zvečer, na očiščeno kožo obraza in vratu. V primeru izrazite občutljive kože pa na začetku uporabe priporoča, da izdelek nanašamo vsak drugi dan, s čimer se koža postopoma navadi na retinol (34).

### **AVENE Eluage, krema za obraz - na voljo v lekarni**

Avene izdeluje tudi linijo Eluage, ki prav tako vsebuje vitamin A v obliki retinaldehida oziroma retinala v koncentraciji 0,05 %. Tudi ta krema je namenjena občutljivi koži. Proizvajalec navaja, da izdelki Eluage spodbudijo proizvodnjo naravne hialuronske kisline v koži, in sicer zahvaljujoč sinergiji delovanja patentiranih sestavin retinaldehida in

fragmentov hialuronske kisline. Rezultat naj bi bilo vidno izboljšanje vseh znakov staranja na koži (površinske in globoke gube, zmanjšana elastičnost kože, povešena koža, izguba ovalne oblike obraza, neizenačen ten obraza, suhost kože). Krema Eluage v primerjavi s kremo Yhsteal poleg barvila vsebuje tudi dišavo. Na zunanji ovojnini je napisano navodilo za uporabo, ki priporoča, da kremo 1-krat dnevno, in sicer zvečer, naneseemo na očiščeno kožo obraza in vratu (35).

### **GARNIER Ultra Lift, 2 v 1 serum + krema za obraz- na voljo v drogeriji**

Garnier je izdelal linijo Ultra Lift s pro-retinolom, v kateri so dnevna in nočna krema za obraz, krema za okoli oči ter najnovejši izdelek 2 v 1 serum in krema. Za slednjega proizvajalec trdi, da vsebuje večjo koncentracijo naravnega pro-retinola iz narave in naj bi zato deloval hkrati tudi kot serum, ki prodira v globlje plasti kože. Aktivna učinkovina je retinil linoleat, v zelo nizki koncentraciji, 0,01 %. Krema vsebuje 35 sestavin, med katerimi sta tudi dve barvili in dišava. Proizvajalca zagotavlja, da izdelek že v dveh tednih zgladi fine linije in drobne gubice za 83%, izboljša izgled kože in jo naredi mehkejšo. To pa je ob tako nizki koncentraciji retinil linoleata zelo malo verjetno. Izdelek naj bi se uporabljal zjutraj in zvečer, pri čemer je podnevi potrebno čez nanos aplicirati še zaščitni faktor (36).

### **L'OREAL Revitalift, dnevna krema za obraz proti gubam – na voljo v drogeriji**

Linija Revitalift vsebuje dnevno in nočno kremo ter kremo za predel okoli oči. Vsi izdelki vsebujejo proretinol A, ki je glede na klasifikacijo INCI (ang. *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*) retinil pamitat, torej ester retinola. Njegova koncentracija v vseh izdelkih je 0,01%, kar je verjetno premalo, da bi lahko učinkoval proti gubam. Dnevna krema vsebuje kar 46 sestavin, dodano ima dišavo in je brez barvil. Proizvajalec zagotavlja, da se po 4 tednih uporabe gube vidno zgladijo, koža pa postane bolj napeta in čvrsta. Med navodili za uporabo ni nobenega opozorila, da bi morali v primeru jutranje uporabe poleg kreme nanesti še UV zaščito. To je najverjetneje zato, ker izdelek vsebuje zelo nizke koncentracije retinil palmitata (37).



## **SHISEIDO Benefiance WrinkleResist24, maska za okoli oči s čistim retinolom – na voljo v drogeriji**

Blagovna znamka Shiseido, sodi v višji cenovni razred in je nedavno na trg lansirala inovacijo, in sicer očesno masko, ki izredno hitro zgladi kožo okoli oči. Kot aktivno učinkovino vsebuje čisti retinol. Kot barvilo ji je dodan beta karoten, prekurzor vitamina A. Proizvajalec zatrjuje, da izdelek vsebuje precej visoko vsebnost retinola, in sicer približno 1 %, ki pa naj bi se v primerjavi z drugimi izdelki po določenem času odstranil. Masko v obliki lističev se mora uporabljati le zvečer, saj ne sme biti izpostavljena sončni svetlobi. Nanese se jo na predel okoli oči in pusti učinkovati približno 15 minut. Proizvajalec zagotavlja zmanjšan obseg nastajanja novih gubic in glajenje že obstoječih gub. Ker je koncentracija retinola v tem izdelku v primerjavi z drugimi razmeroma visoka, je posledično tudi učinkovitost njegovega delovanja proti gubam boljša (38).

Pri primerjavi kozmetičnih izdelkov iz lekarn in tistih iz drogerij smo najprej opazili razliko v številu njihovih sestavin. Izdelki iz lekarn imajo manjše število sestavin in učinkovitejše oblike vitamina A, kot sta retinol in retinal. Kreme, ki so dostopne v drogerijah, pa večinoma vsebujejo estre retinola, običajno retinil palmitat ali linoleat, ki so precej manj učinkoviti, poleg tega pa je tudi njihova koncentracija zelo nizka. Pri tem moramo izpostaviti masko za okoli oči znamke Shiseido, ki vsebuje daleč najvišjo koncentracijo retinola. Se jo pa v primerjavi z drugimi izdelki po določenem času odstrani, kar tudi lahko vpliva na delovanje retinola. Za kozmetiko, ki je na voljo v lekarnah smo pričakovali, da ne bo vsebovala parabenov, vendar jih vsebujeta kremi Avene YstheAL in Eluage. Parabeni so zelo učinkoviti konzervansi, ki se že vrsto let uporabljajo tako v kozmetiki kot v prehrani, danes pa številni uporabniki menijo, da so škodljivi. Preplah so namreč sprožili izsledki raziskave iz leta 2004, ko so v tumorju dojke našli parabene, pri čemer pa vseeno niso dokazali nobene povezave med njimi in nastankom raka. Kljub temu pa je ta ugotovitev zasejala veliko dvomov, predvsem med uporabniki kozmetičnih izdelkov (39).

Zlasti je pomembno, da se v primeru uporabe krem, ki vsebujejo višje koncentracije retinoidov, koža najprej privadi. To pomeni, da moramo izdelek na začetku nanašati v zelo tankem sloju, vsak drugi dan. Na nekaterih izdelkih z retinolom najdemo tudi opozorilo, da se njihova uporaba odsvetuje nosečnicam in doječim materam oziroma da naj se glede tega

posvetujejo z zdravnikom. Vsa omenjena opozorila najdemo predvsem na zunanji ovojnini kozmetičnih izdelkov iz lekarn, medtem ko na kremah iz drogerij ne zasledimo nobenega opozorila.

## 4.2 PRIMERJAVA PREHRANSKIH DOPOLNIL Z VITAMINOM A

Poleg hrane so tudi prehranska dopolnila lahko pomemben vir vitamina A. Priporočeni dnevni vnosi (PDV) za vitamin A se razlikujejo med državami, prav tako pa tudi glede na starost in spol. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije je izdal referenčne vrednosti za vnos vitamina A, ki se razlikujejo glede na spol in starost. Tako znaša vrednost PDV za odrasle (19-65 let) 800 µg RE/dan za ženske in 1000 µg RE/dan za moške, nekoliko višji pa je za nosečnice (1100 µg RE/dan) in doječe matere (1500 µg RE/dan). (23)

Vitamin A najpogosteje ni na voljo kot samostojno prehransko dopolnilo, saj ga običajno dovolj zaužijemo s prehrano. Ker gre za v maščobi topen vitamin, ki se v telesu skladišči, pride do njegovega pomanjkanja le redko (neustrezna prehrana, določene bolezni). Ker pa se iz telesa ne izloča, je bolj verjetno, da pride do preobremenitve organizma s tem vitaminom. Še posebej pozorne morajo v tem smislu biti nosečnice. Čeprav so visoki odmerki vitamina A lahko teratogeni in toksični, pa morajo nosečnice vseeno v telo dobiti dovolj vitamina A, saj lahko njegovo pomanjkanje vpliva na nepravilen razvoj zarodka ali povzroči spontani splav. Pri nosečnicah in doječih materah je zato priporočeni dnevni odmerek retinola nekoliko višji. Kot smo že omenili, so nedavne raziskave pokazale, da je povišana količina vitamina A v telesu lahko dejavnik tveganja za nastanek osteoporoze, še posebej pri ženskah v menopavzi, ki morajo biti zato previdne pri vnosu vitamina A. V nekaterih državah je priporočeni dnevni vnos vitamina A za starejšo populacijo žensk v menopavzi nekoliko nižji.

Na slovenskem trgu je dostopnih kar nekaj prehranskih dopolnil, ki vsebujejo bodisi sam vitamin A ali njegov prekurzor beta karoten. Prehranskih dopolnil, ki bi vsebovala izključno vitamin A v obliki retinola ali njegovih estrov, na slovenskem trgu ni. So pa zato na voljo prehranska dopolnila, ki vsebujejo samo beta karoten prekurzor vitamina A. Zadnjih nekaj let so zelo popularne kapsule z visokim odmerkom beta karotena, ki naj bi

zagotavljale lepše in hitrejše porjavenje kože na soncu. Sledijo primerjalni opisi najbolj prodajanih kozmetičnih izdelkov za nego obraza, ki vsebujejo vitamin A.

### **BRAUNEMON kapsule za porjavenje**

Kapsule Braunemon vsebujejo 9 mg beta karotena, kar ustreza 1500 µg RE. To predstavlja kar 188% priporočenega dnevnega vnosa vitamina A. Proizvajalec navaja, da se beta karoten v telesu delno presnovi v vitamin A, večji del pa se koncentrira v zgornji plasti kože, zato se le-ta obarva svetlo rjavo. Tako pridobljena barva varuje kožo pred uničujočim delovanjem svetlobe in sončnih žarkov. Dodana je tudi pantotenska kislina, ki je vpletena v sintezo in presnovo steroidnih hormonov, vitamina D in nekaterih prenašalcev živčnih impulzov. Riboflavin oziroma vitamin B<sub>2</sub> pa prispeva k ohranjanju zdrave kože in ščiti celice pred oksidativnim stresom. Prehransko dopolnilo vsebuje opozorilo, da je izdelek namenjen zdravim odraslim osebam in ni primeren za nosečnice in doječe matere (40).

### **NATURAL WEALTH, Beta karoten**

Beta karoten vsebuje tudi pripravek blagovne znamke Natural Wealth. Vsebuje nekoliko manj beta karotena kot Braunemon, in sicer 6 mg, kar ustreza 1000 µg RE in predstavlja 125% povprečnega dnevnega vnosa vitamina A. Proizvajalec ga priporoča za dopolnitev prehrane, za ohranjanje dobrega vida ter za lepo polt pred, med in po sončenju (41).

### **FIDIMED Fidivit oculi**

Vitamin A najdemo tudi v prehranskem dopolnilu Fidivit Oculi proizvajalca Fidimed. Kapsule ga vsebujejo v obliki retinol acetata, v koncentraciji 680 µg, kar predstavlja 85 % PDV vitamina A. Poleg vitamina A in deoksiheksanojske kisline oziroma DHA (*DocosaHexaenoic Acid*), ki je pomembna za ohranjanje dobrega vida, pripravek vsebuje še antioksidativna vitamina C in E, cink, ki je prav tako potreben za vid in sodeluje pri presnovi vitamina A, ter zeaksantin in lutein, ki sta karotenoidna pigmenta z antioksidativnim delovanjem in sta prisotna v mrežnici. To prehransko dopolnilo je namenjeno predvsem ljudem, ki obremenjujejo oči z gledanjem v računalnik in televizijo, imajo zvišan krvni tlak, kadijo ali se neprimerno prehranjujejo (42).

### **NATURAL WEALTH, ABC plus**

Zelo visoko koncentracijo vitamina A v obliki beta karotena vsebujejo tablete ABC plus proizvajalca Natural Wealth. Namenjene so povečanju odpornosti organizma, za vse, ki si želijo zagotoviti primeren vnos vitaminov in mineralov, za primer izčrpanosti, utrujenosti in stresa ter za osebe, ki imajo težave s prehranjevanjem. Tableta vsebuje kar 2 mg (2000 µg) beta karotena, kar predstavlja 250% PDV. Poleg tega je vanjo vgrajenih še 11 vitaminov in 13 mineralov (43).

### **NATURAL WEALTH, Osteo kompleks**

Tablete so namenjene predvsem ženskam v menopavzi, ki so dovzetnejše za pojav osteoporoze. Priporočljiv odmerek je dve tableti na dan, ki vsebujeta 917 µg retinol acetata, kar predstavlja 115% PDV. Poleg tega izdelek vsebuje še vitamina C in D ter kalcij, železo in magnezij (44).

### **NOW, Multi one**

Izdelek vsebuje 1200 µg vitamina A v obliki retinil palmitata, kar predstavlja 150% PDV. Poleg tega je v tem prehranskem dopolnilu še 12 vitaminov in 8 mikroelementov. Proizvajalec kot prednost navaja visoko vsebnost B-kompleksa, vitaminov A, C in E ter vsaj 100% priporočenega dnevnega odmerka za kar 12 sestavin (45).

### **FIDIMED, Floradix Espresat tonik**

Nekoliko manjšo vsebnost vitamina A najdemo tudi v Floradix Epresat multivitaminskem toniku blagovne znamke Fidimed. To prehransko dopolnilo se odmerja v priporočenem odmerku 10 mL na dan (odrasli), ki vsebuje 654 µg vitamina A v obliki retinol palmitata, kar predstavlja 82% PDV. Proizvajalec kot prednost navaja, da so vse sestavine v toniku raztopljene, zato se vitamini v prebavnem traktu v primerjavi s tabletami hitreje absorbirajo. Tonik se uporablja za krepitev imunske odpornosti ter za zmanjševanje izčrpanosti in utrujenosti. Primeren je tudi za otroke od 6. leta dalje, vendar v polovičnem odmerku (5 mL/dan) (46).

### **JAMIESON, A+D**

Zelo visoko koncentracijo vitamina A v obliki retinil palmitata vsebuje izdelek znamke Jamieson A+D. Temu je dodan vitamin D3 (holekalciferol), ki ga pridobivajo iz lanolina. Vitamin A je pomemben za ohranjanje dobrega vida, zdrave kože in sluznic. Vitamin D pa prispeva k absorpciji kalcija in fosforja ter s tem k ohranjanju zdravih kosti, mišic in zob.

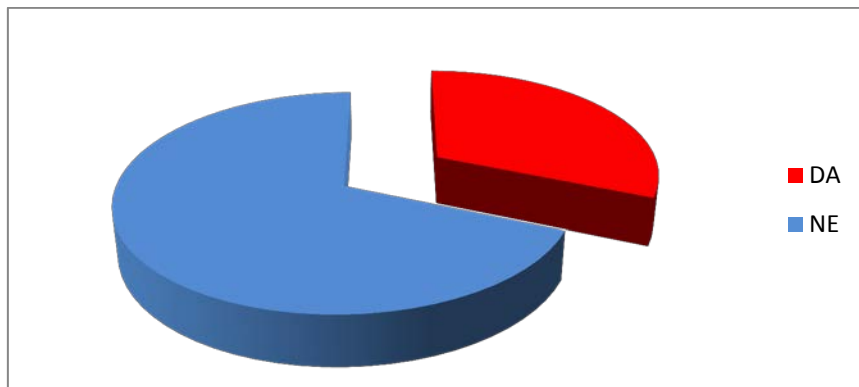
Oba vitamina podpirata ustrezno delovanje imunskega sistema ter tako preprečujeta različne okužbe (47).

Na slovenskem trgu torej ni veliko prehranskih dopolnil, ki bi vsebovala samo vitamin A. Običajno ga vsebujejo v kombinaciji z drugimi vitamini in minerali. Tovrstni preparati so namenjeni ohranjanju zdrave kože, krepitevi imunskega sistema, izboljšanju vida, ohranjanju zdravih kosti in za zagotavljanje vitaminov v obliki različnih multivitaminskih dodatkov. Samostojno je vitamin A največkrat prisoten v obliki beta karotena. Najdemo ga predvsem v prehranskih dodatkih namenjenih za ohranjanje lepe kože pred, med in po izpostavljanju soncu, zato jih večina ljudi jemlje pred poletjem za lepšo zagorelost. Beta karoten vsebujejo npr. tablete ABC plus blagovne znake Natural Wealth, ki so namenjene za večanje odpornosti organizma, za vse, ki si želijo zagotoviti primeren vnos vitaminov in mineralov, ter za tiste, ki so podlegli izčrpanosti, utrujenosti in stresu. V ostalih prehranskih dopolnilih na slovenskem trgu pa je vitamin A prisoten v obliki estrov retinola (retinol palmitat/retinol acetat). Količina vitamina A je v posameznih prehranskih dopolnilih različna. Med natančneje pregledanimi pripravki vsebuje najmanj vitamina A multivitaminski tonik blagovne znamke Fidimed (82% PDV), največ pa kapsule A+D znamke Jamieson (375% PDV). Pri večini tovrstnih prehranskih dopolnil lahko zasledimo opozorilo, da izdelki niso primerni za nosečnice in da se morajo le-te pred njihovo uporabo posvetovati s svojim zdravnikom. Prav tako je povsod navedeno, da se priporočenih dnevni količin ne sme prekoračiti. Zelo zanimivo je, da sta na voljo tudi prehranski dopolnili z vitaminom A, ki naj bi preprečevali nastanek osteoporoze, čeprav sumijo, da je lahko presežek vitamina A dejavnik tveganja za nastanek omenjene bolezni. Če povzamemo, nekatera dopolnila vsebujejo precej velike količine vitamina A, zato bi njihovo neskrbno jemanje lahko hitro privedlo do posledično navezane preobremenitve organizma z njim.

### 4.3 ANALIZA ODGOVOROV NA ANKETNI VPRAŠALNIK

V anketi, ki smo jo izvajali v lekarnah in drogerijah, je sodelovalo 150 naključno izbranih žensk, starih od 45 do 60 let. Povprečna starost anketirank je bila 56 let.

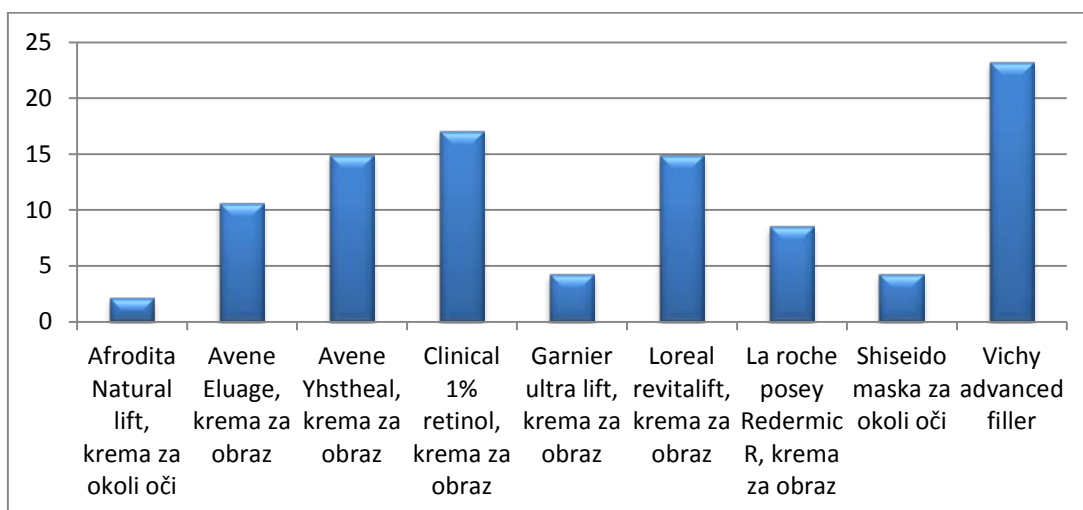
1. Ali uporabljate kozmetične izdelke, ki vsebujejo vitamin A/retinol?



Slika 3: Uporaba kozmetičnih izdelkov z vitaminom A/retinolom v anketirani populaciji

Ugotovili smo, da dobra tretjina anketirank (31,3%) uporablja kozmetične izdelke z vitaminom A. Njihova povprečna starost je bila 50 let. Skupina ostalih 68,7% anketirank, ki se ne poslužuje tovrstnih izdelkov, pa je imela nekoliko višjo povprečno starost, in sicer 53 let.

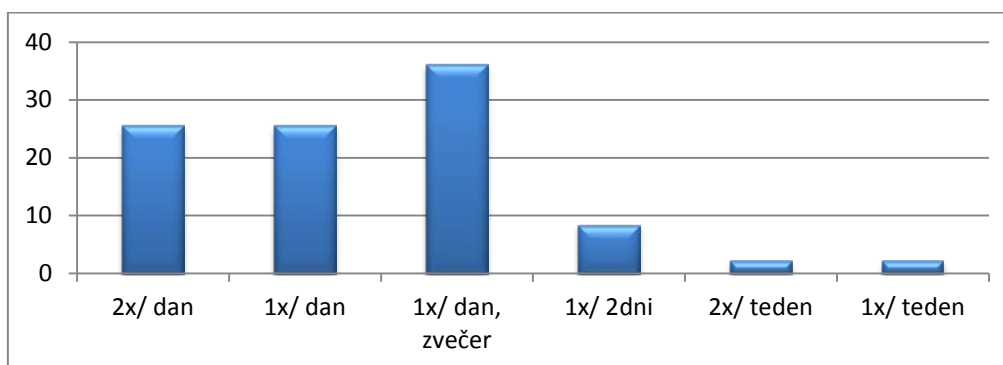
2. Če DA, katere izdelke uporabljate?



Slika 4: Vrste kozmetičnih izdelkov z vitaminom A in delež njihove uporabe med anketirankami

Na osnovi odgovorov na drugo vprašanje smo izvedeli, katere kozmetične izdelke uporabljajo anketiranke in kateri med njimi so še posebej priljubljen. Vse osebe, ki so na prvo vprašanje odgovorile z da, uporabljajo samo kreme za obraz z vitaminom A. Sicer lahko retinol vsebujejo tudi kozmetični izdelki za nego telesa in celo tisti za sončenje. Tako obstaja možnost, da nekatere anketiranke sploh niso vedele, da kateri od izdelkov, ki jih uporabljajo, vsebujejo vitamin A, kar je zagotovo vplivalo na naše rezultate. Največ (23,2%) jih uporablja kremo za obraz Advanced filler znamke Vichy. To bi lahko bila posledica tega, da smo večino anket izvedli v lekarnah, kjer je Vichy ena izmed najbolj prodajanih znamk tovrstnih izdelkov. Zanimivo je tudi, da kar 17,0% uporabnic uporablja kremo za obraz Clinical 1% retinol znamke Paula's choice, ki je na slovenskem trgu ni, zato jo naročajo preko interneta. Njim proizvajalec navaja, da vsebuje zelo visoko koncentracijo retinola, ki pomaga zgladiti in učvrstiti kožo z regeneracijo celic in s spodbujanjem sinteze kolagena. Deluje na globoke gube, fine linije in temne madeže na koži. V navodilih za uporabo je opozorilo, da lahko krema izzove reakcijo na koži. Enaka deleža anketirank (14,9%) uporabljata kremi za obraz Avene Yhstheal in Loreal Revitalift. Kremo za obraz Avene Eluage je navedlo 10,7% uporabnic, Redermic R znamke La roche posey pa 8,5%. Sledita jima krema za obraz Garnier Ultra lift in Shiseidova maska za okoli oči z retinolom. Ena sama anketiranka pa uporablja kremo Natural lift, znamke Afrodit, za področje okoli oči. Zanimivo je, da več kot polovica anketirank (57,3%) uporablja kozmetične izdelke z vitaminom A, ki so na voljo v lekarnah (Vichy, La roche posey in Avene). Veliko žensk verjetno raje kupuje izdelke iz lekarn, saj jim zaradi prisotnosti farmacevtov in njihovega strokovnega svetovanja bolj zaupa. Pri tej trditvi pa moramo biti previdni, saj smo večino anketiranj opravili v lekarnah, kar je lahko vplivalo na dobljene rezultate.

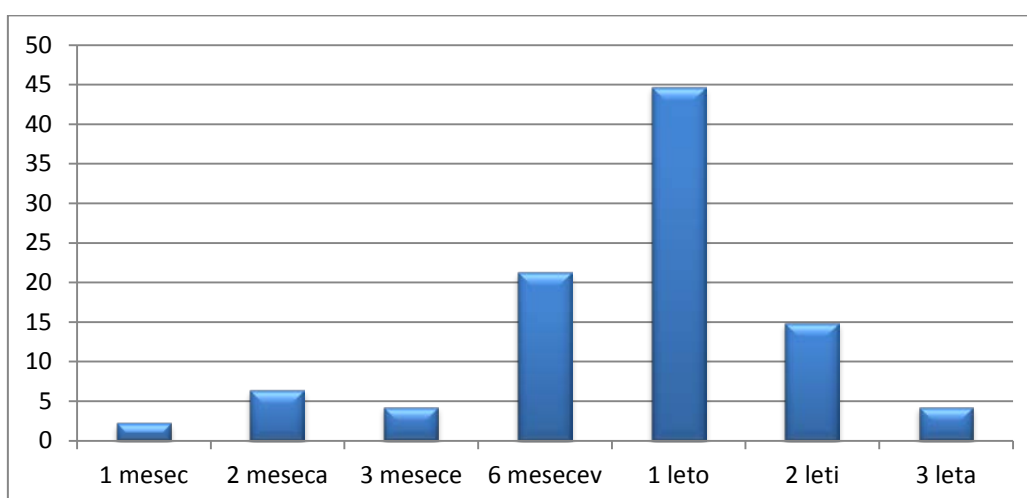
### 3. Kolikokrat na dan uporabljate kozmetične izdelke z vitaminom A/retinolom?



Slika 5: Povprečna uporaba kozmetičnega izdelka z vitaminom A na dan/teden.

Največ anketirank uporablja izdelke 1-krat na dan, in sicer le zvečer, kar je skladno z navodili za uporabo. Opozorilo, da je potrebno ob jutranji uporabi kreme čez njo nanesti še zaščitni faktor, je navedeno predvsem na kremah iz lekarn, medtem ko pri tistih iz drogerij tega opozorila ni. To je najverjetneje posledica tega, da je v slednjih koncentracija retinola precej nižja. Četrtnina (25%) anketirank uporablja kremo 2-krat na dan, od teh pa večina izdelke iz drogerij (Loreal in Garnier), v katerih je koncentracija retinola oziroma njegovih estrov zelo nizka (0,01% ali manj). Bistveno manj (8,35%) anketirank uporablja tovrstne izdelke vsak drugi dan, uporabniki maske za okoli oči z retinolom pa jo nanašata le 1-krat oziroma 2-krat na teden.

### 4. Koliko časa uporabljate kozmetične izdelke z vitaminom A?

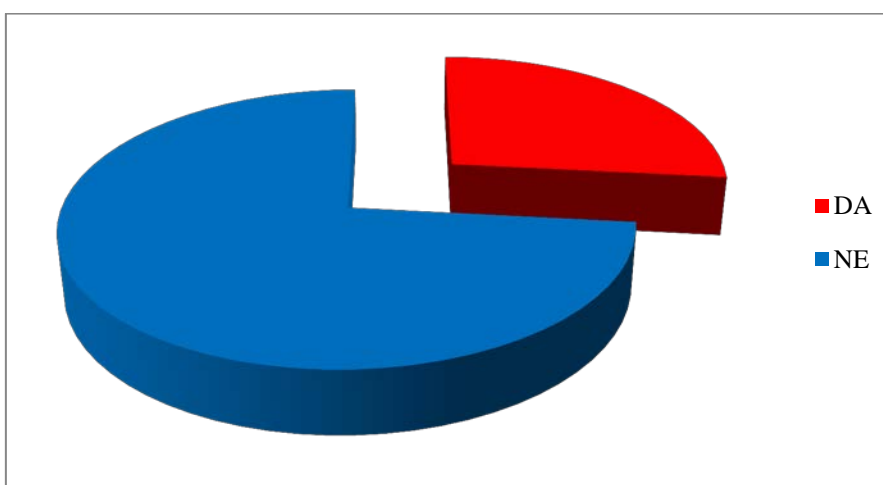


Slika 6: Dolžina uporabe kozmetičnih izdelkov z vitaminom A.



Kar 44,71% anketirank uporablja kremo z vitaminom A približno 1 leto, nobena od njih pa ne več kot 3 leta. Slaba četrtina (21,27%) jih uporablja kremo približno pol leta, nekaj manj kot 13 % anketirank pa manj kot 3 mesece. Dejstvo, da nobena od uporabnic še ne uporablja tovrstnih izdelkov z vitaminom A zelo dolgo časa, pa jelahko posledica tega, da se je šele v zadnjih letih začelo nekoliko več govoriti o delovanju in učinkih vitamina A v kozmetičnih izdelkih proti staranju kože.

5. Ali poleg uporabe omenjenih kozmetičnih izdelkov jemljete tudi prehranska dopolnila z vitaminom A?

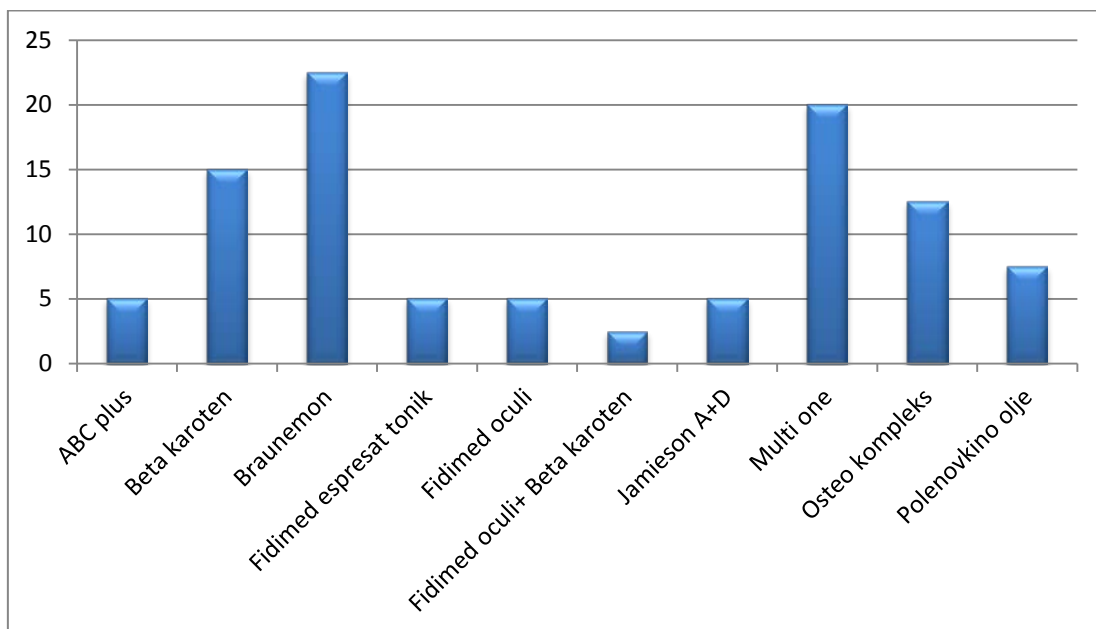


Slika 7: Uporaba prehranskih dopolnil z vitaminom A med anketirankami.

Ugotovili smo, da na slovenskem trgu ni prehranskih dopolnil, ki bi vsebovala izključno vitamin A, obstaja pa nekaj takih, ki vsebujejo njegov prekurzor beta karoten. Zagotovo je glavni razlog za to, da ni veliko prehranskih dopolnil z vitaminom A ta, da je to v maščobah topen vitamin, ki se v telesu skladišči in zato le redko pride do njegovega pomanjkanja. Podobno kot pri kozmetičnih izdelkih, tudi prehranska dopolnila uporablja nekaj manj kot tretjina anketirank (26,66%). Povprečna starost v tej skupini je bila 54 let, v skupini, ki prehranskih dopolnil ne uporablja (73,34% anketirank), pa nekaj nižja, in sicer 50 let. Pri tem moramo omeniti, da nekatere anketiranke niso bile povsem prepričane, ali prehranska dopolnila, ki jih uživajo, vsebujejo vitamin A, kar seveda vpliva na naše rezultate. Če primerjamo uporabo kozmetičnih izdelkov in prehranskih dopolnil z

vitaminom A, lahko opazimo, da v povprečju mlajše ženske bolj uporabljajo kozmetične izdelke, nekoliko starejše pa se bolj poslužujejo prehranskih dopolnil.

#### 6. Če DA, katera prehranska dopolnila uporabljate?



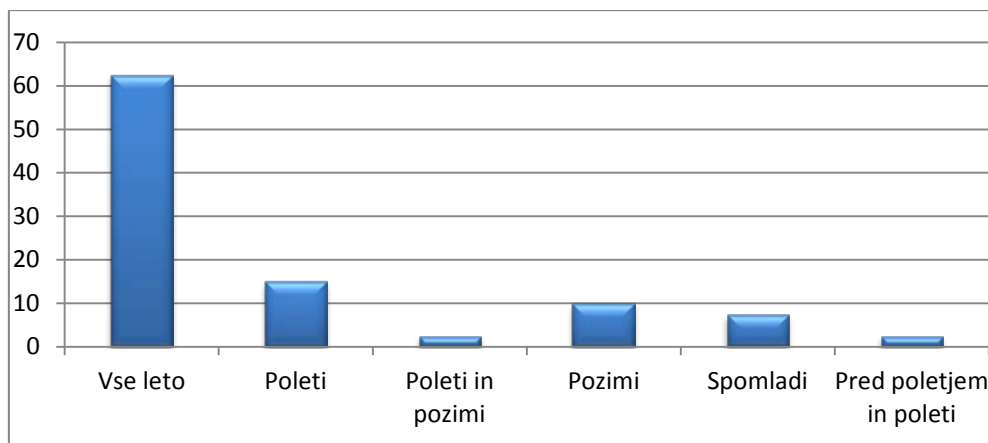
Slika 8: Vrste prehranskih dopolnil z vitaminom A in njihova uporaba med anketirankami

Ugotovili smo, da anketiranke uporabljajo 10 različnih prehranskih dopolnil z vitaminom A. Največ (22,5%) jih uporablja Braunemon, prehransko dopolnilo z beta karotenom v obliki kapsul, za lepšo in hitrejšo porjavelost. Nekaj manj (20%) jih uporablja Multi one tablete znamke NOW, ki vsebujejo kar 2% beta karotena. Temu sledi 15% uporabnic, ki uživajo beta karoten znamke Natural Wealth. Osteo kompleks iste znamke uporablja 12,5% anketirank, pri čemer je zanimivo, da so prav vse med njimi navedle, da so že imele težave z zlomi in krhkimi kostmi. Precej manj, in sicer 7,5 % jih jemlje polenovkino olje v kapsulah, znamke Natural wealth, ostale pa so navedle pripravke ABC plus prav tako znamke Natural wealth, Fidimed espresat tonik, Fidimed oculi ter Jamieson A+D. Samo ena od anketirank uporablja dve prehranski dopolnili z vitaminom A hkrati (Fidimed oculi in Beta karoten).

### 7. Kolikokrat na dan/ teden/ mesec uživata prehranska dopolnila z vitaminom A?

Na vprašanje, kolikokrat na dan uživajo prehransko dopolnilo, so prav vse uporabnice odgovorile enako, in sicer 1-krat na dan, kar je skladno z navodili za njihovo uporabo.

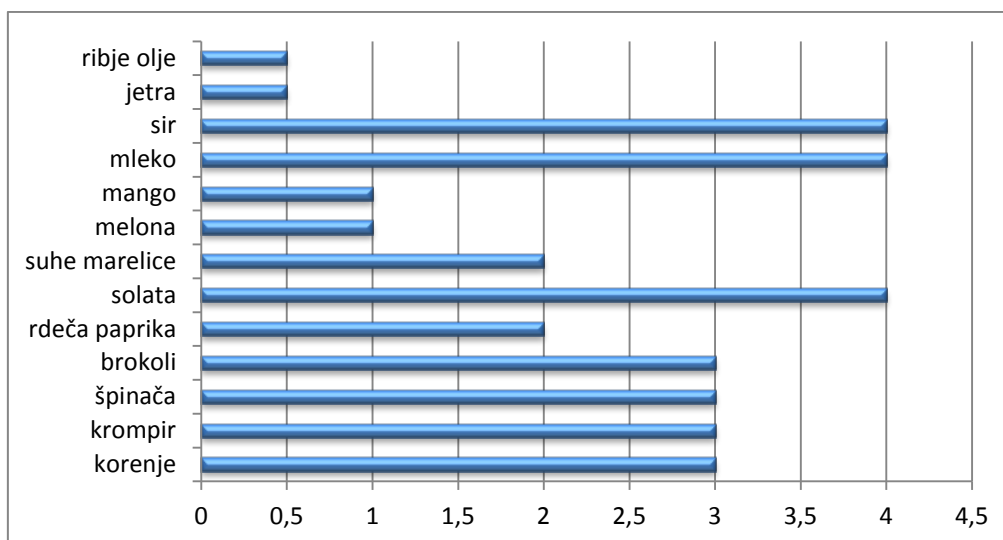
*Ali jih jemljete vse leto ali le v določenem obdobju (katerem) ?*



*Slika 9: Uživanje prehranskih dopolnil z vitaminom A v določenih obdobjih.*

Kar 62,5% uporabnic se poslužuje prehranskih dopolnil vse leto, 15% jih uporablja le poleti, 2,5% pred poletjem in poleti, 7,5 % pa le spomladi. Večinoma so pripravki za lepše in hitrejše porjavenje ter za zdravo polt. Nekaj anketirank (4%) uporablja prehranska dopolnila samo pozimi, le-ta so večinoma namenjena povečanju imunske odpornosti, npr. Multi one, ABC plus in Fidimed espresat tonik. Na osnovi odgovorov na to vprašanje smo želeli izvedeti tudi, ali v je v določenem letnem času večja možnost za preobremenitev organizma z vitaminom A. Izkazalo se je, da bi to lahko bilo spomladi in poleti, ko se precejšen delež anketirank poslužuje preparatov za lepše in hitrejše porjavenje kože, ki vsebujejo precej visoke koncentracije vitamina A v obliki beta karotena.

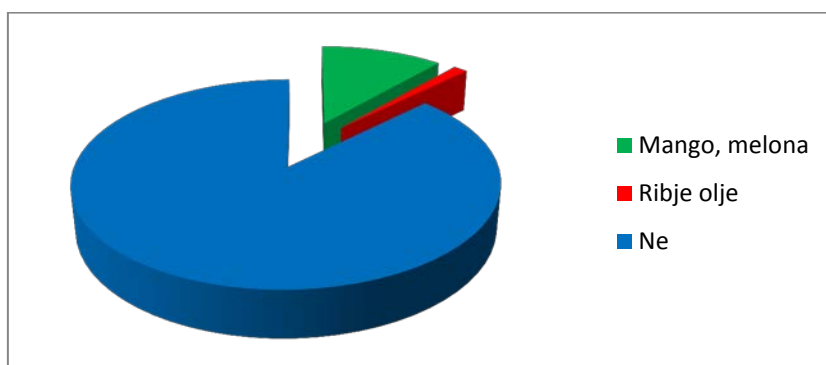
### 8. Kolikokrat na teden uživata naslednja živila:



Slika 10: Povprečno uživanje živil z vitaminom A na teden.

Anketiranke smo povprašali tudi o njihovih prehranjevalnih navadah, pri čemer smo se osredotočili na tista živila, ki vsebujejo največ vitamina A. Pri vsakem v anketi navedenem živilu so morale obkrožiti približno kolikokrat na teden ga zaužijejo, nato pa smo za vsakega izračunali povprečne vrednosti vitamina A. Največkrat na teden (4-krat) uživajo sir in mleko ter zeleno solato. Približno 3-krat na teden jedo špinačo in brokoli, krompir ter korenje. Sledijo jim rdeča paprika in suhe marelice, ki jih zaužijejo približno 2-krat na teden. Mango in melono jedo povprečno 1-krat tedensko, najmanjkrat pa v prehrani uporabijo ribje olje in jetra, ki sicer vsebujeta največje količine vitamina A med vsemi naštetimi živila.

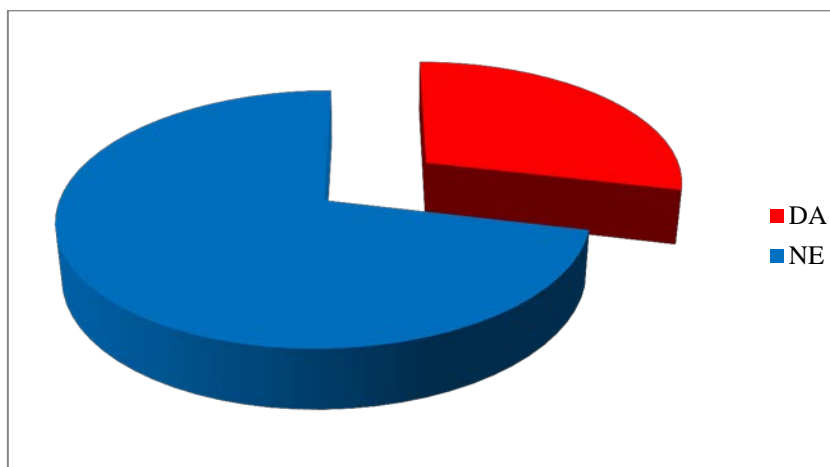
### 9. Ali katera živila uživata samo določeno obdobje?



Slika 11: Uživanje določenih živil izključno v določenem letnem obdobju.

Zanimalo nas je tudi, ali morda katera od omenjenih živil uživajo samo v določenem letnem obdobju. Največ anketirank (87,3%) je na to vprašanje odgovorilo z ne, medtem ko jih je 11,33% navedlo, da uživajo mango in melono le v poletnih mesecih, 1,33% pa ribje olje bolj pozimi. Pri tem smo poskušali oceniti, ali morda v določenem letnem obdobju obstaja večja možnost za prevelik vnos vitamina A v telo. To bi bilo možno naprimer pri tistih, ki uživajo več sadja in zelenjave poleti, poleg tega pa jemljejo tudi prehranska dopolnila z vitaminom A. Glede na to, da razmeroma majhen odstotek anketirank uživa posamezno specifično živilo le v določenem letnem obdobju, pa je možnost za tako situacijo precej majhna, ne smemo pa je povsem izključiti.

10. Ali ste kdaj imeli težave s krhkimi kostmi, zlomi?



Slika 12: Težave anketirank s krhkimi kostmi in zlomi

Zadnje anketno vprašanje smo namenili opredelitvi glede težav s krhkimi kostmi in zlomi, ki so lahko povezani z osteoporozo. Nekaj manj kot tretjina anketirank (28,66%) je že imela težave s krhkimi kostmi in zlomi, ostale (71,34%) pa ne. Med 12 anketirankami (8%), ki sočasno uporabljajo kozmetične izdelke in jemljejo prehranska dopolnila z vitaminom A, jih je imela že več kot polovica (7 ali 58,33%) težave s krhkimi kostmi in zlomi. Od teh jih 5 jemlje prehranska dopolnila vse leto. Povprečna starost te skupine pa je bila 53 let. Rezultati nakazujejo, da bi lahko obstajala povezava med prevelikim vnosom vitamina A v telo in nastankom osteoporoze. Zavedamo pa se, da je število preiskovank bistveno premajhno za zanesljivejše zaključke, poleg tega pa je osteoporozo kompleksna večfaktorska bolezen. Vsekakor pa velja, da morajo biti ženske, ki vstopijo v obdobje

menopavze (približno po 50. letu, lahko pa tudi prej), še posebej pozorne na vnos vitamina A. Pri tem pa ne smemo pozabiti na številne druge dejavnike, kot so starost, spol, genetika in življenjski slog. Deset anketirank (6,6%), ki so poročale o težavah krhkimi kostmi niso uporabljale niti kozmetičnih izdelkov niti prehranskih dopolnil z vitaminom A. Povprečna starost teh pa je bila malenkost višja, in sicer 56 let, kar kaže na pomemben vpliv starosti na nastanek osteoporoze.

## 4.4 IZRAČUNI POVPREČNIH ABSORPCIJ RETINOLA

### 4.4.1 Kozmetični izdelki

Tabela 2: Izračunane ocene vnosa vitamina A s posameznim kozmetičnim izdelkom.

Izdelek	Vichy Advan- ced filler	LRP Redermi-c R	Avene Eluage	Avene Yhstheal	Clinical 1% retinol	Loreal revitalift	Garnier ultra lift
Konc. retinola [%]	0,2	0,3	0,05	0,05	1	0,01	0,01
Količina nanesenega izdelka [g]	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Povprečen nanos/dan	1	1	1	1	1	2	2
Dnevna izpostavljenost izdelku [g] (BxC=D)	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6	1,6
Absorpcija retinola (%)	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7
Dnevna sistemska izpostavljenost [µg RE/dan] (DxAxE)	91,2	136,8	22,8	22,8	456	9,12	9,12

Za vsak posamezen kozmetični izdelek, ki so ga uporabljale anketiranke, smo izračunali dnevno sistemska izpostavljenost organizma retinolu SED (*Systemic Exposure Dose*). Pri tem smo upoštevali koncentracijo retinola v izdelku, količino nanesene kreme na obraz in

obseg dermalne absorpcije. Koncentracije retinola smo našli na spletnih straneh proizvajalcev, ali pa smo se o tem pozanimali neposredno pri njih. Količine v posameznih najpogosteje navedenih izdelkih so se gibale od 0,01 do 1%. Razlika je bila prav tako tudi v sami obliki aktivne učinkovine, saj so kreme vsebovale vitamin A v obliki retinola, njegovih estrov ali retinala. Iz anket smo lahko razbrali, da anketiranke večino krem uporabljajo 1-krat dnevno, in sicer zvečer, le pri izdelkih znamk Garnier in L'oreal je bila povprečna uporaba 2-krat dnevno, torej zjutraj in zvečer. Za povprečno količino nanešene kreme z retinolom ob enkratnem nanosu smo uporabili podatek kemičnega podjetja BASF, ki je 0,8 g (48). Podatek o povprečni absorpciji retinola in njegovih estrov smo prav tako našli v strokovni literaturi, in sicer je bila 5,7% (13). S pomočjo omenjenih podatkov smo nato izračunali sistemsko izpostavljenost anketirank retinolu, in sicer skladno s pristopom norveškega podjetja VKM, kjer so naredili oceno varnosti za vitamin A na področju uporabe kozmetike (11). Povprečno količino nanesenega izdelka (0,8 g) smo pomnožili s koncentracijo retinola v posameznem izdelku in povprečno dermalno absorpcijo vitamina A (5,7%). Končni rezultat nam torej pove, kolikšna je ocenjena pričakovana količina učinkovine, ki lahko vstopi v krvni obtok in je tako sistemsko razpoložljiva. Največjo količino smo izračunali v primeru uporabe kreme za obraz Clinical 1% retinol, blagovne znamke Paula's choice, in sicer kar 456 µg RE/dan, kar predstavlja kar polovico priporočljivega dnevnega vnosa za vitamin A. Prav tako smo veliko količino sistemsko razpoložljivega retinola izračunali tudi za kremi za obraz Advanced filler in Redermic R znamk Vichy in La roche posay. Pri ostalih štirih izdelkih, ki so jih uporabljale anketiranke, pa je bila količina sistemsko razpoložljivega retinola manjša od 50 µg RE/dan, kar seveda ne vpliva dosti na končno dnevno izpostavljenost vitaminu A, je pa zagotovo pomembno spremljanje dolgoročne izpostavljenosti. Pri tem moramo upoštevati, da so nekatere od anketirank morda poleg kreme za obraz sočasno uporabljale še kakšen drug kozmetični preparat z vitaminom A. Kot smo že omenili, ga lahko vsebujejo tudi kreme za telo in za roke. V teh izdelkih so sicer njegove količine nižje, a je posebej v primeru uporabe kreme na telo nanesena dosti večja količina izdelka. Čeprav se veliko ljudi ne zaveda, je vnos vitamina A z uporabo nekaterih izdelkov lahko zelo velik, zato je priporočljiva previdnost, še posebej za nosečnice in doječe matere.

#### 4.4.2 Prehranska dopolnila

Pri izračunu vnosa vitamina A v organizem s prehranskimi dopolnili smo upoštevali naslednje podatke:

- 1  $\mu\text{g}$  RE (ekvivalenti retinola) = 1  $\mu\text{g}$  retinola = 6  $\mu\text{g}$  beta karotena.
- Absorbira se približno 75% retinola ob predpostavki, da je sočasno na razpolago zadostna količina maščob in da ni motena njihova absorpcija (49).

Tabela 3: Izračunane ocene vnosa vitamina A s prehranskimi dopolnili.

Prehransko dopolnilo	Vsebnost vitamina A (oblika) [ $\mu\text{g}$ ]	Vsebnost ekvivalentov retinola [ $\mu\text{g}$ RE]	75% absorpcija [ $\mu\text{g}$ RE]
ABC plus	2.000 (beta-karoten)	333,3	250
Beta karoten	6.000 (beta-karoten)	1.000	750
Braunemon	9.000 (beta karoten)	1.500	1.125
Fidimed espresat tonik	654 (retinol palmitat)	654	490
Fidivid oculi	680 (retinil acetat)	680	510
Jamieson A+D	3.000 (retinol palmitat)	3.000	2.250
Multi one	1200 (retinol palmitat)	1.200	900
Osteo kompleks	917 (retinil acetat)	917	687,8
Polenovkino olje	34 (retinil palmitat)	34	25,5

Za vsako prehransko dopolnilo z vitaminom A smo izračunali oceno sistemsko razpoložljivega retinola. Za izračun smo uporabili vsebnost in obliko vitamina. V primeru dopolnil, ki so vsebovala beta karoten, smo njegovo količino delili s šest in tako dobili število ekvivalentov retinola. Nato smo upoštevali še podatek, da je povprečna absorpcija retinola 75%, ob predpostavki, da je sočasno na voljo zadostna količina maščob. V tabeli lahko vidimo, da so vsebnosti vitamina A v prehranskih dopolnilih lahko zelo visoke. Najvišjo vsebnost ima pripravek A+D znamke Jamieson. Ob zaužitju ene tablete lahko v telo vnesemo kar 2.250  $\mu\text{g}$  RE, kar predstavlja kar 281% PDV vitamina A. Kot smo že



omenili, je PDV v posameznih državah različen. V Sloveniji znaša 800 µg RE/dan. Prav tako visoko količino vitamina A vsebuje tudi Braunemon, le da je v njemu prisoten v obliki beta karotena. Z eno kapsulo na dan lahko v telo vnesemo 1.125 µg RE, kar predstavlja približno 141% PDV. Izmed vseh obravnavanih prehranskih dopolnil ima najnižjo vsebnost vitamina A polenovkino olje. Z njim v telo vnesemo le 25,5 µg RE, kar je kar 88-krat manj kot s pripravkom znamke Jamieson. Z uporabo treh prehranskih dopolnil lahko dnevno v telo vnesemo večjo količino vitamina A, kot je priporočeni dnevni vnos, z dvema od teh pa celo presežemo najvišjo še dovoljeno dnevno količino, ki v Sloveniji znaša 1.500 µg RE/dan. Z rednim uživanjem prehranskih dopolnil lahko v telo vnesemo zelo visoke koncentracije vitamina A, zato moramo biti pri tem zelo previdni. Pri določitvi smo morali upoštevati dejstvo, da je absorpcija vitamina A v veliki meri odvisna od količine zaužitih maščob, ki se zagotovo razlikuje pri vsaki od posameznic. V primeru, da je imela katera od anketirank majhen vnos maščob oziroma kakršno koli bolezensko stanje, ki vpliva na njihovo absorpcijo, je bila posledično količina dejansko absorbiranega retinola znatno manjša.

### 4.4.3 Običajna prehrana

Pri izračunu dnevnega vnosa vitamina A s prehrano smo upoštevali podatek, da se približno 75% zaužitega retinola absorbira, seveda ob predpostavki, da je sočasno prisotna zadostna količina maščob in da ni motena njihova absorpcija (49).

Tabela 4: Izračunane ocene vnosa vitamina A s posameznimi živili v normalnih obrokih

A	B	C	D	E	F
Živilo	Vsebnost vitamina A [µg RE]	75% absorpcija (0,75xB) [µg RE]	Uživanje/ teden	Izpostavljenost vit. A na teden (Cx D) [µg RE]	Izpostavljenost vit. A na dan (E/7) [µg RE]
Korenje	680	510	3	1.530	218,6
Krompir (pečen)	1.100	825	3	2.475	353,6
Špinača	500	375	3	1.125	160,7
Brokoli	200	150	3	450	64,3
Rdeča paprika	110	82,5	2	165	23,6
Solata	220	165	4	660	94,3
Suhe Marelice	191	143,25	2	286,5	40,9
Melona	130	97,5	1	97,5	13,9
Mango	112	84	1	84	12
Mleko (polnomastno)	150	112,5	4	450	64,3
Sir	200	150	4	600	85,7
Jetra (goveja)	5.808	4.356	0,5	2.178	311,1
Ribje olje	1.82	1.036,5	0,5	518	74

SKUPAJ: 1517 µg RE na dan = 1,517 mg RE na dan

PDV= 800 µg RE

UL= 1500 µg RE (23)

Izračunali smo tudi absorpcijo vitamina A iz posameznih živil in poskušali oceniti povprečen dnevni vnos retinola s prehrano. V ta namen smo zbrali podatke o vsebnosti vitamina A v določenem živilu na porcijo in o tem, koliko se ga absorbira. Povprečno kolikokrat na teden anketiranke uživajo posamezna živila ter vsebnost vitamina A v posameznih živilih smo določili s pomočjo strokovne literature, v kateri so navedene njegove vrednosti v običajnih porcijah le-teh. Pri izračunu ocene vnosa vitamina A pa smo upoštevali, tudi že znani podatek, da se lahko absorbira 75% zaužitega retinola ob predpostavki, da je sočasno v hrani prisotna zadostna količina maščob. Anketiranke so morale za vsako živilo posebej navesti, približno kolikokrat na teden se znajde na njihovem jedilniku. S pomočjo teh dveh podatkov smo nato izračunali, kolikšen je njihov vnos vitamina A na teden. Dobljeni rezultat smo nato delili s sedem in dobili povprečen dnevni vnos vitamina A s posameznim živilom. Največji vnos retinola v prehrani prispevajo krompir, korenje in jetra. Slednja vsebujejo daleč najvišjo koncentracijo vitamina A v obliki retinola. Z zaužitjem porcije jeter (125 g) na dan lahko kar trikrat presežemo najvišjo dovoljeno količino retinola (UL). Poleg jeter predstavljajo glavni vir vitamina A še krompir, korenje in ribje olje. V ostalih živilih pa je njegova vsebnost precej manjša. Še najmanj med izbranimi živali ga vsebujeta rdeča paprika in mango. Po izračunu povprečne dnevne izpostavljenosti posamezne anketiranke vitaminu A iz posameznega živila smo vse vrednosti sešteli in dobili skupen vnos, ki je v povprečju znašal kar 1517  $\mu\text{g RE}$ . Ta vrednost presega najvišji dnevni dovoljeni vnos vitamina A, ki je v Sloveniji 1500  $\mu\text{g RE}$ . Pri tem pa moramo upoštevati, da se absorpcija pri posamezni osebi razlikuje in je v veliki meri odvisna od količine zaužitih maščob in njihove absorpcije. Velika možnost je, da je absorpcija retinola velikokrat manjša, kar seveda pomembno vpliva na dobljeni rezultat. Poleg tega smo vsebnost vitamina A opredelili glede na določeno povprečno porcijo živil, ki se lahko med posamezniki prav tako zelo razlikuje. Na vsebnost vitamina A v hrani pomembno vpliva tudi sama priprava živil, saj se ga lahko med pečenjem in kuhanjem izgubi tudi do 20 %. Ne glede na to lahko ugotovimo, da že s samo prehrano velikokrat dosežemo ali celo presežemo PDV retinola. Zanimiv je tudi izsledek, ki izhaja iz različnih raziskav v različnih državah Evrope, s katerim so ugotovili, da je pri veliki večini ljudi vnos vitamina A skupno večji kot 3000  $\mu\text{g RE/dan}$ . Še posebej moramo paziti, da se na jedilniku prepogosto ne znajdejo jetra. Ker očitno lahko največjo dovoljeno količino s prehrano velikokrat presežemo, bi morali na pravilne vnose vitamina A dodatno opozarjati predvsem nosečnice in doječe matere, ter ženske v menopavzi, pri katerih

obstaja velika verjetnost za nastanek osteoporoze. Posebno predvidnost je treba posvetiti tudi tistim, ki ob normalni prehrani uživajo tudi prehranska dopolnila in uporabljajo kozmetične izdelke z vitaminom A.

#### **4.5 Ocena sistemske obremenjenosti anketirank, ki ob normalni prehrani sočasno uporabljajo tudi kozmetične izdelke in prehranska dopolnila z vitaminom A**

Dvanajstim anketirankam, ki uporabljajo kozmetične izdelke in hkrati jemljejo prehranska dopolnila z vitaminom A, smo izračunali njihove povprečne vnose. Od omenjenih 12 preiskovank jih je 6 že imelo težave s krhkimi kostmi in zlomi, kar bi morda lahko bilo povezano tudi s prevelikim vnosom vitamina A.

**1. primer:** Anketiranka, stara 50 let, 1-krat dnevno uporablja kremo za obraz Advanced filler znamke Vichy, iz katere se lahko absorbira 91  $\mu\text{g RE/dan}$  vitamina A. Poleg tega jemlje tudi prehransko dopolnilo Beta karoten znamke Natural Wealth. Ocenjena količina absorbiranega retinola iz tega vira znaša 750  $\mu\text{g RE/dan}$ . Predpostavljamo, da s prehrano zaužije približno 1.500  $\mu\text{g RE/dan}$ . Skupni vnos vitamina A tako znaša 2.341  $\mu\text{g RE/dan}$ , kar predstavlja kar 292% priporočenega dnevnega vnosa za vitamin A in presega najvišjo dovoljeno dnevno količino (UL). Ker pa jemlje prehransko dopolnilo le poleti, je v tem obdobju bolj izpostavljena tveganju za preobremenitev organizma z vitaminom A. Anketiranka sicer ne poroča o težavah s krhkimi kostmi in zlomi.

**2. primer:** Anketiranka, stara 57 let, 1-krat dnevno uporablja kremo za obraz Eluage znamke Avene, s čimer v telo vnese 22,8  $\mu\text{g RE/dan}$ . Poleg tega vsakodnevno jemlje prehransko dopolnilo Beta karoten znamke Natural Wealth, s katerim v organizem vnese še dodatnih 750  $\mu\text{g RE/dan}$ . V kolikor s prehrano zaužije 1.500  $\mu\text{g RE/dan}$  znaša njen skupni vnos vitamina A 2.272,8  $\mu\text{g RE/dan}$ , s čimer preseže tako PDV kot tudi UL. Ker prehransko dopolnilo jemlje skozi vse leto, je stalno izpostavljena tveganju za preobremenitev organizma z vitaminom A. Morda bi to lahko bil eden od vzrokov, da je že imela težave s krhkimi kostmi in zlomi, ki so povezani z nastankom osteoporoze.

**3. primer:** Anketiranka, stara 50 let, 1-krat dnevno uporablja kremo za obraz Clinical 1% retinol znamke Paula's choice. Ocenjeni dnevni vnos vitamina A iz tega vira znaša kar 456 µg RE/dan. S sočasno uporabo prehranskega dopolnila Fidimed espresat tonik v organizem vnese še dodatnih 490 µg RE/dan. Če temu prištejemo še predvidenih 1.500 µg RE/dan iz dnevne prehrane, je skupen vnos vitamina A pri njej 2.446 µg RE/dan, kar pomeni prekoračeno PDV za 305% in preseženo najvišjo dovoljeno količino (UL=1.500 µg RE/dan). Anketiranka sicer jemlje prehransko dopolnilo le pozimi, kar pomeni, da se v obdobju, ko ga ne uživa, njena obremenitev z vitaminom A zmanjša na ocenjenih 1956 µg RE/dan, to pa je še vedno nad vrednostjo UL. Težav z zlomi preiskovanka še ni imela.

**4. primer:** Anketiranka, stara 55 let, 1x dnevno uporablja kremo za obraz Advanced filler znamke Vichy, s katero lahko v telo vnese 91,2 µg RE/dan. Poleg tega jemlje prehransko dopolnilo Braunemon, vendar le poleti za lepšo zagorelost polti. Z njim v organizem vnese dodatnih 1.125 µg RE/ dan. Če temu prištejemo še predvideni vnos vitamina A s prehrano (1.500 µg RE/dan), dobimo vrednost 2.716,2 µg RE/dan, s čimer je presežena vrednost PDV, in sicer za 339%. Anketiranka je torej predvsem v poletnem času, ko dodatno uživa prehransko dopolnilo, lahko izpostavljena prevelikim dnevnim vnosom vitamina A. V anketi je navedla, da je že imela težave s krhkimi kostmi in zlomi.

**5. primer:** Anketiranka, stara 51 let, 2-krat dnevno uporablja kremo za obraz L'oreal revitalift. Na ta način v telo vnese 9,12 µg RE/dan. Poleg tega redno jemlje polenovkino olje, s katerim v organizem vnese še dodatnih 25,5 µg RE/dan. Po zaužitju predvidenih 1.500 µg RE/dan s prehrano, pri njej skupni vnos vitamina A znaša 1.534,62 µg RE/dan. Anketiranka je že imela težave s krhkimi kostmi in zlomi.

**6. primer:** Anketiranka, stara 49 let, 1-krat dnevno uporablja kremo za obraz Redermic R znamke La roche posey in s tem v telo vnese 136,8 µg RE/dan. Poleg tega poleti jemlje tudi prehransko dopolnilo Braunemon, s katerim lahko organizem obremeni z dodatnimi 1.125 µg RE/dan. Skupaj z vnosom vitamina A iz prehrane, ki je povprečno 1.500 µg RE/dan je njen dnevni vnos vitamina A 2.761,8 µg RE/dan. Ker pa prehransko dopolnilo jemlje samo poleti, je v ostalih letnih časih nekoliko nižji, in sicer 1.636,8 µg RE/dan. O težavah s krhkimi kostmi in zlomih v anketi ni poročala.

**7. primer:** Anketiranka, stara 50 let, 1-krat dnevno uporablja kremo za obraz Advanced filler znamke Vichy, s katero dobi v telo dnevno 91,2  $\mu\text{g RE}$ . Poleg tega vse leto jemlje polenovkino olje, s katerim vnese v organizem še dodatnih 22,5  $\mu\text{g RE/dan}$ . Skupni vnos, upoštevajoč običajno prehrano tako znaša 1.613,7  $\mu\text{g RE/dan}$ . Anketiranka je odgovorila, da je že imela težave s krhkimi kostmi in zlomi.

**8. primer:** Anketiranka, stara 50 let, 1-krat dnevno uporablja kremo za obraz Cinical 1% retinol, s katero lahko v telo vnese kar 456  $\mu\text{g RE/dan}$ . Poleg tega spomladi in poleti jemlje še kapsule Beta karoten, kar njen organizem obremeni še za dodatnih 750  $\mu\text{g RE/dan}$ . Če temu prištejemo še povprečno 1.500  $\mu\text{g RE/ dan}$ , ki jih zaužije s hrano, dobimo vrednost 2.706  $\mu\text{g RE/dan}$ . V času, ko ne jemlje prehranskega dopolnila, je vnos vitamina A nekoliko manjši, in sicer 1.956  $\mu\text{g RE/dan}$ , kar pa je še vedno nad vrednostjo UL. O težavah s krhkimi kostmi in zlomi anketiranka ni poročala.

**9. primer:** Anketiranka, stara 55 let, 2-krat dnevno uporablja kremo za obraz L'oreal Revitalift, s katero lahko dobi 9,12  $\mu\text{g RE/dan}$ , poleg tega pa pred poletjem in poleti jemlje kapsule Braunemon. S prehranskim dopolnilom v telo vnese 1.125  $\mu\text{g RE/dan}$ . Skupni vnos vitamina A z upoštevanjem količine, ki jo zaužije s hrano, je v obdobju jemanja prehranskega dopolnila 2.634,12  $\mu\text{g RE/dan}$ . Anketiranka ni poročala o težavah s krhkimi kostmi in zlomi.

**10. primer:** Anketiranka, stara 55 let, 1-krat dnevno uporablja kremo Eluage znamke Avene in na ta način v telo vnese 22,8  $\mu\text{g RE/ dan}$ . Poleg tega pozimi jemlje prehransko dopolnilo ABC plus, s katerim dobi dodatnih 250  $\mu\text{g RE/dan}$ . Skupni vnos s povprečno vrednostjo vitamina A v hrani v obdobju jemanja prehranskega dopolnila je 1.772,8  $\mu\text{g RE/dan}$ . V času, ko prehranskega dopolnila ne uživa, je vnos nekoliko manjši, in sicer 1.522,8  $\mu\text{g RE/dan}$ . Anketiranka je že imela težave s krhkimi kostmi in zlomi.

**11. primer:** Anketiranka, stara 58 let, 1-krat dnevno uporablja kremo za obraz Advanced filler znamke Vichy ter obenem vse leto jemlje prehransko dopolnilo Multi one. Ocenjeni skupni vnos vitamina A iz obeh virov je 991,2  $\mu\text{g RE/dan}$ . Če temu dodamo še povprečnih 1.500  $\mu\text{g RE}$  iz vsakodnevne prehrane, pa dobimo vrednost 2.491,2  $\mu\text{g RE}$ . Ta predstavlja kar 311% PDV za vitamin A in presega vrednost UL. Anketiranka je poročala o težavah s krhkimi kostmi in zlomi.

**12. primer:** Anketiranka, stara 59 let, 2-krat dnevno uporablja kremo za obraz Ultra lift znamke Garnier in s tem prejme 9,12  $\mu\text{g RE/dan}$ . Poleg tega pozimi in poleti uživa še prehransko dopnilo Braunemon, s čimer v tem obdobju poveča vnos vitamina A za 1.125  $\mu\text{g RE/dan}$ . Skupna vrednost po upoštevanju povprečne vrednosti 1.500  $\mu\text{g RE}$  vitamina A iz prehrane, pa je 2.634,12  $\mu\text{g RE/dan}$ , kar je za več kot 1.000  $\mu\text{g RE/dan}$  presežena vrednost UL. Anketiranka je že imela težave s krhkimi kostmi in zlomi.

## 5. SKLEPI

S pregledom najpogosteje uporabljenih kozmetičnih izdelkov in prehranskih dopolnil z vitaminom A ter na osnovi odgovorov iz anketnega vprašalnika, s katerim smo pri ženskah med 45. in 60. letom želeli oceniti obsežnost sočasnega vnosa retinola v organizem s hrano, prehranskimi dopolnili in kozmetičnimi izdelki, smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Na slovenskem trgu je dostopnih kar nekaj kozmetičnih izdelkov, katerih glavna aktivna učinkovina je vitamin A. Pri primerjavi kozmetičnih izdelkov, ki so na voljo v lekarnah in drogerijah smo ugotovili, da vsebuje lekarniška kozmetika večinoma manjše število sestavin in najučinkovitejši obliki vitamina A (retinol in retinal). Kreme, ki so dostopne v drogerijah pa večinoma vsebujejo estre retinola (retinil palmitat/linoleat), ki so precej manj učinkoviti od retinola, poleg tega pa je tudi njihova koncentracija v izdelku nizka. S tem smo potrdili hipotezo, da se lekarniška kozmetika glede na vsebnost vitamina A razlikuje od tiste, ki je na razpolago v drogerijah.
- Pregled prehranskih dopolnil je pokazal, da je vitamin A v njih samostojno prisoten praviloma v obliki provitamina A, beta karotena. V tistih pripravkih, ki ga vsebujejo v obliki estrov retinola, pa je v kombinacijah z drugimi vitamini in minerali. Pri tem prehranska dopolnila vsebujejo različne koncentracije vitamina A, ki pri večini presegajo priporočeni dnevni vnos (PDV), ki je v Sloveniji za odrasle ženske 800  $\mu\text{g}$  RE/dan. Zaradi visokih koncentracij vitamina A v nekaterih izdelkih, je zato potrebna posebna previdnost pri njihovi uporabi.
- Z analizo anket smo ugotovili, da dobra tretjina anketirank (31,3%) uporablja kozmetične izdelke za nego obraza z vitaminom A. Nekoliko več jih kozmetične izdelke kupuje v lekarnah, vendar bi to lahko bila posledica tega, da smo ankete večinoma izvajali prav v lekarni. Slaba tretjina anketirank (26,7%) jemlje prehranska dopolnila z vitaminom A. Večinoma gre za pripravke z beta karotenom, ki se uporabljajo za lepšo porjavlost in bolj zdravo kožo. Četrtnina (25%) anketirank jemlje prehranska dopolnila samo poleti, ko lahko torej hitreje pride do preobremenitve organizma z vitaminom A.
- Pri računanju obsega dermalne absorpcije vitamina A iz kozmetičnih izdelkov smo ugotovili, da lahko njegov vnos v primeru visoke vsebnosti retinola predstavlja kar polovico PDV. Zato je potrebna posebna pozornost, še posebej takrat, kadar



uporabnice hkrati jemljejo tudi prehranska dopolnila z vitaminom A. Seveda pa kozmetični izdelki v primerjavi s prehranskimi dopolnili in vsakodnevno prehrano predstavljajo najmanjši vir vitamina A, še posebej tisti z nizkimi koncentracijami retinola, pri katerih je le-ta zanemarljiv in nima velikega vpliva na skupni dnevni vnos. Seveda gre pri teh izračunih za grobe ocene, saj vemo, da je transdermalna absorpcija odvisna od številnih dejavnikov, npr. zdravja kože.

- Z absorpcijo vitamina A iz prehranskih dopolnil, seveda ob pogoju, da je sočasno v prebavilih prisotnih dovolj maščob, lahko v telo dobimo velike količine vitamina A. Izkazalo se je, da v večini primerov presegajo PDV in celo vrednost UL. Poleg vsakodnevne prehrane so torej prehranska dopolnila eden glavnih virov vitamina A, zato jih moramo uporabljati skrbno.
- S pomočjo ankete smo potrdili pričakovano dejstvo, da lahko že samo z uravnoteženo prehrano dosežemo dnevno vrednost UL za vitamin A. Pri tem se moramo zavedati, da je obseg njegove absorpcije v veliki meri odvisen od prisotnosti maščob v hrani. S prehrano lahko vnesemo v telo precej visoke količine vitamina A, še posebej takrat, ko so na našem jedilniku živila z njegovo visoko vsebostjo, npr. jetra, mlečni izdelki ter sadje ter zelenjava, ki vsebujejo velike količine beta karotena. S tem smo potrdili tudi hipotezo, da so pri normalni uravnoteženi prehrani potrebe po vitaminu A dobro pokrite.
- Za boljšo predstavbo o obsegu vnosa vitamina A s hrano, prehranskimi dopolnili in kozmetičnimi izdelki smo z ustreznimi izračuni ocenili obseg absorpcije vitamina A pri 12 anketirankah, ki so ob običajni prehrani sočasno uporabljale kozmetične izdelke in jemale prehranska dopolnila z vitaminom A. Pri večini je bil ocenjen skupen vnos vitamina A večji od 2.000 µg RE/dan, kar presega tako PDV kot tudi vrednost UL. Tako smo potrdili hipotezo, da lahko s sočasno dolgotrajnejšo uporabo kozmetičnih izdelkov in prehranskih dopolnil, ki vsebujejo vitamin A, ob normalni prehrani predoziramo organizem z njim.
- Več kot polovica anketirank, ki sočasno jemlje prehranska dopolnila in uporablja kozmetične izdelke z vitaminom A, ima 58,33% težave s krhkimi kostmi in zlomi, kar pa ni neposreden dokaz, da kronično prevelik vnos retinola lahko predstavlja večje tveganje za omenjene zaplete, povezane z osteoporozo. Tovrstna patologija je namreč odvisna od številnih dejavnikov, poleg tega pa je bilo število anketirank, ki smo jih obravnavali, prenizko. Ne glede na to menimo, da je zelo pomembno

dodatno osveščanje, predvsem žensk v menopavzi, glede pravilnega vnosa vitamina A ter možnih posledic prevelikih kroničnih obremenitev. Vsekakor bodo na tem področju potrebne še nadaljnje raziskave v okviru bistveno večje populacije preiskovank.

## 6. LITERATURA

1. Rosenfeld L.: Vitamine-vitamin. The early years of discovery. Clin Chem. 1997; 43: 680-685
2. Hlastan Ribič C.: Uvod v prehrano (učenk za študente medicine in stomatologije), Ljubljana, 2009: 12-13
3. Bojan Martinc, Klemenčič Andreja. Minerali in vitamini.  
[http://www.lekarnaljubljana.si/public/datoteke/web\\_clanki\\_vitaminiMinerali.pdf](http://www.lekarnaljubljana.si/public/datoteke/web_clanki_vitaminiMinerali.pdf)  
(dostopano: 11.2.2015)
4. Bellows L., Moore R. Fat-Soluble Vitamins: A, D, E and K. Colorado State University Extension 2012. <http://www.ext.colostate.edu/pubs/foodnut/09315.html> (dostopano: 25.5.2015)
5. Chapman MS. Vitamin A: Hystory, Current Uses, and Controversies. Semin Cutan Med Surg 2012;31: 11-16.
6. Richard D.Semba: On the »Discovery« of vitamin A. Ann Nutr Metab 2012; 61:192-198
7. Johansson S. Vitamin A and Osteoporosis. 2004. <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:165467/FULLTEXT01.pdf> (dostopano: 19.6.2015)
8. Steben D. Ehrlich. Vitamin A (Retinol).  
<http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamin-a-retinol> (dostopano: 25.6.2015)
9. EFSA. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. 2006.  
<http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf> (dostopano 25.5.2015)
10. Diana N. D' Ambrosio, Robin D. Clugston, William S. Blaner: Vitamin A Metabolism: An Update. Nutrients 2011, 3: 63-103
11. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. NATIONAL ACADEMY PRESS. Washington, D.C. 2001.  
<http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309072794> (dostopano: 14.6.2015)
12. VKM: Risk assessment of vitamin A (retinol and retinyl esters) in cosmetics. 2012.  
<http://www.vkm.no/dav/afdc8a9688.pdf> (dostopano: 25.6.2015)

13. Ramos-e-Silva M., Ribeiro Celestino L., Ramos-e-Silva S., Fucci-da-Costa AP.: Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013; 31, 750-758
14. Klingman AM, Dagadkina D, Lavker RM: Effects of topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 15:836-59
15. Mukherjee S., Date A., Patravale V., Korting H.C., Roeder A., Weindl G: Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging* 2006; 1(4): 327–348
16. Kang S, Duell EA, Fischer GJ, et al.: Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic level of irritation. *J Invest Dermatol.* 1995, 105: 549-56
17. Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, et al.: Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1997, 337: 1419-28
18. Pierard-Franchimont C, Castelli D, Cromphaut IV.: Tensile properties and contours of aging facial skin, A controlled double-blind comparative study of the effects of retinol, melibiose-lactose and their association. *Skin Res Technol.* 1998, 4:237-43
19. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. <http://www.uradni-list.si/1/content?id=114231> (dostopano: 5.2.2015)
20. Vitamin A. 2015. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/964.html> (dostopano: 26.6.2015)
21. Dickinson A: Recommended Intakes of Vitamins and Essential Minerals. 2002. [http://www.jumpjet.info/Emergency-Preparedness/Emergency-Shelters/Shelter-Considerations/Recommended Intakes of Vitamins and Essential Minerals.pdf](http://www.jumpjet.info/Emergency-Preparedness/Emergency-Shelters/Shelter-Considerations/Recommended%20Intakes%20of%20Vitamins%20and%20Essential%20Minerals.pdf) (dostopano: 2.7.2015)
22. James G. Penland. Dietary Reference Intakes (DRIs). 2006. <http://www.ars.usda.gov/News/docs.htm?docid=10870> (dostopano: 5.5.2015)
23. Pomurske lekarne. Vitamini in minerali. <http://www.pomurske-lekarne.si/si/index.cfm?id=2470> (dostopano: 26.6.2015)
24. Inštitut za varovanje zdravja RS: Referenčne vrednosti za vnos vitaminov in mineralov - tabelarična priporočila za otroke, mladostnike, odrasle in starejše. 2013. <http://cellfood.si/wp-content/uploads/2015/01/AAA-Priporo%C4%8Deni-PDV-vitamin-minerals-prehrana.pdf> (dostopano: 25.6.2015)

25. American collage of Reumatology: Osteoporosis. 2012.  
<http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Osteoporosis> (dostopano 20.6.2015)
26. Kocjan T.: Splošno o osteoporozi. 2010.  
[http://osteoporoza.si/vse\\_kar\\_moram\\_vedeti\\_o\\_osteoporozi/](http://osteoporoza.si/vse_kar_moram_vedeti_o_osteoporozi/) (dostopano: 26.6.2015)
27. Rohde CM., Manatt M., Clagett-Dame M., and DeLuca HF.: Vitamin A Antagonizes the Action of Vitamin D in Rats. *J. Nutr.* 1999, 129:12 2246-2250
28. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S.: Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med.* 1998; 129:770–778.
29. Caire-Juvera G, Ritenbaugh C, Wactawski-Wende J, Snetselaar LG, Chen Z.: Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(1):323-30
30. Lim LS1, Harnack LJ, Lazovich D, Folsom AR.: Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Osteoporos Int.* 2004; 15(7):552-9.
31. Mata-Granados J.M., Cuenca-Acevedo R., Luque de castro M.D, Sosa M, Quesada-Gomez J.M.: Vitamin D deficiency and high serum levels of vitamin A osteoporosis evaluated by Quantitative Ultrasound Measurement (QUS) in postmenopausal Spanish women. *Clin Biochem.* 2010; 43: 1064-1068
32. <http://www.laroche-posay.si/izdelki-zdravljenja/Redermic/Redermic-R-p8084.aspx> (dostopano: 25.6.2015)
33. <http://www.vichy.si/nega-proti-staranju/liftactiv-advanced-filer-liftactiv/p9983.aspx> (dostopano: 25.6)
34. <http://www.aveneusa.com/ystheal-emulsion> (dostopano: 25.6.2015)
35. <http://www.aveneusa.com/eluage-cream> (dostopano: 25.6.2015)
36. <http://www.garnierusa.com/products/skincare/anti-aging/moisturizer/ultra-lift-2in1-serum-plus-cream.aspx> (dostopano: 25.6.2015)
37. <http://www.lorealparis.si/nega-koze/nega-obraz/revitalift/nega-za-obraz-obrazne-linije-in-vrat.aspx#tab:innovation> (dostopano: 25.6.2015)

38. [http://www.shiseido.com/benefiance-wrinkleresist24-pure-retinol-express-smoothing-eye-mask/9990000000084.en\\_US.pd.html](http://www.shiseido.com/benefiance-wrinkleresist24-pure-retinol-express-smoothing-eye-mask/9990000000084.en_US.pd.html) (dostopano: 25.6.2015)
39. [http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredients/ingredients/ucm128042.htm#Why\\_are\\_preservatives\\_usedB=http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredients/ingredient/s/ucm128042.htm#Why\\_are\\_preservatives\\_used](http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredients/ingredients/ucm128042.htm#Why_are_preservatives_usedB=http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredients/ingredient/s/ucm128042.htm#Why_are_preservatives_used) (dostopano: 25.6.2015)
40. <http://www.braunemon.si/braunemon/> (dostopano: 25.6.2015)
41. <http://www.naturalwealth.rs/proizvodi/beta-karoten/> (dostopano: 25.6.2015)
42. [http://fidimed.si/vsi\\_proizvodi/oci\\_in\\_mozgani/26/fidivit\\_oculi/](http://fidimed.si/vsi_proizvodi/oci_in_mozgani/26/fidivit_oculi/) (dostopano: 26.6.2015)
43. <http://www.naturalwealth.com.hr/abc-plus-109.aspx> (dostopano: 26.6.2015)
44. <http://www.naturalwealth.com.hr/osteo-kompleks-77.aspx> (dostopano: 26.6.2015)
45. <http://www.lekarnar.com/izdelki/multi-one-now-tablete> (dostopano: 26.6.2015)
46. [http://fidimed.si/vsi\\_proizvodi/eko/27/floradix\\_epresat\\_energetikum/](http://fidimed.si/vsi_proizvodi/eko/27/floradix_epresat_energetikum/) (dostopano: 26.6.2015)
47. <http://www.jamiesonvitamins.com/2013> (dostopano: 26.6.2015)
48. BASF: Retinol. 2004. <http://www.dr-baumann-international.co.uk/science/BASF%20Vitamin%20A.pdf> (dostopano: 20.6.2015)
49. Referenčne vrednosti za vnos hranil. 1. izdaja v slovenskem jeziku v letu 2003. [http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno\\_zdravje\\_2014/Referencne\\_vrednosti\\_za\\_vnos\\_hranil-pdf.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_2014/Referencne_vrednosti_za_vnos_hranil-pdf.pdf) (dostopano: 27.6.2015)

## PRILOGE

### Priloga I: Sestavine in dostopnost kozmetičnih izdelkov, ki smo jih navedli v anketi

Kozmetični izdelek	Sestavine	Konc. Retinola (%)	Dostopnost
LA ROCHE POSAY Redermic R, krema za obraz proti gubam	voda, izostearil nanopentanoat, glicerol, oktildodekanol, propilen glikol, pentilen glikol, akrilamid/natrijev akriloildimetiltavrat kopolimer, cetearil alkohol, sojino olje, trietanolamin, izoheksadekan, <b>retinol</b> , <b>retinil linoleat</b> , adenozin, kapriloil salicilna kislina, kaprilil glikol, polisorbitat 80, fenoksietanol, parfum	0,1 0,2	Lekarna
VICHY Avanced filler, krema za obraz proti gubam	voda, glicerol, dikaprilil eter, cikloheksasiloksan, izopropil izostearat, oktildodekanol, natrijev tetrahidrojasmonat, sojino olje, cetil alkohol, dipropilen glikol, polimetil metakrilat, PEG-100 stearat, CI 77891/titanijev dioksid, mica, stearil alkohol, karbomer, arahidil alkohol, cetearil alkohol, cetearil glukozid, <b>retinol</b> , natrijev hialuronat, natrijev hidroksid, fenoksietanol, adenozin, amonijev polakriloildimetil taurat, kapril glikol, polisilikon-11, parfum	0,2	Lekarna / Drogerija
AVENE YsthéAL, krema za obraz proti gubam	voda, kaprilni/kaprilni trigliceridi, mineralno olje, propilen glikol, gliceril stearat, peg-100 stearat, skvalen, bht, butilparaben, c13-14 izoparafin, karbomer, dinatrijev edta, lauret 7, fenoksietanol, poliakrilamid, propilparaben, rdeče 33, retinal, tokoferil glukozid, trietanolamin	0,05	Lekarna
AVENE Eluage, krema za obraz proti gubam	voda, kaprilni triglicerid, skvalen, trietilheksanoil, termalna voda avene, gliceril stearat, peg-100 stearat, mineralno olje, polimetil metakrilat, akrilati/c10-30, alkil akrilat, krosopolimer, bht, butilparaben, dinatrijev edta, dišava, fenoksietanol, propilparaben, rdeče 33 (ci 17200), <b>retinal</b> , natrijev hialuronat, trietanolamin	0,05	Lekarna

L'OREAL Revitalift, dnevna krema za obraz proti gubam	voda, cikloheksasiloksan, glicerol, mineralno olje, miristol miristat, sal maslo, stearinska kislina, palmitinska kislina, peg-100 stearat, čebelji vosek, glicerol stearat, peg-20 stearat, stearyl alkohol, sojini proteini, trietanolamin, izoheksadekan, fenetil alkohol, hidrolizirani sojini proteini, acetil trifluorometilfenil, valiliglicin, faex extrat/yeast extract, polysorbat 80, akrilamid/natrijev akrilometiltavrat, kopolimer, akrilatni polimeri, cetilni alkohol, <b>retinil palmitat</b> , kalijev sorbat, metilparaben, natrijev benzoat, kloroheksidin diglukonat, etilparaben, natrijev benzoat, linalol, geraniol, alfa-izometil ionon, amil cinamal, limonen, citronelol, butilfenil metilpropionat, heksil cinemat, benzil alkohol, benzil salicilat, parfum, fenoksietanol	0,01	Drogerija
GARNIER Ultralift , 2v 1 serum + krema	voda, glicerol, pentilen glikol, neopentil glikol diheptanoat, gliceril stearat, dikaprilil karbonat, stearinska kislina, dimetikon, ciklopentasiloksan, trietanolamin, gliceril polimetakrilat, karbomer, fenoksietanol, silika, aluminijev oktinilsukcinat, pantenol, cetil alkohol, kaprilil glikol, arganovo olje, akrilamid/ amonijev akrilat kopolimer, dinatrijev edta, etilheksil glicerin, heksilen glikol, karitejevo maslo, <b>retinil linoleat</b> , klorfenesin, ksantan gumi, poliizobuten, parfum, tokoferil acetat, natrijev kokoil glutamat, hidrolizirani riževi proteini, polisorbat 20, f.i.l.d 48880/1, 9991172	0,01	Drogerija
SHISEIDO Benefiance WrinkleResis t24, maska za okoli oči s čistim retinolom	voda, butilen glikol, pentaeritritol tetraetilheksolat, difenilsiloksi fenil trimetikon, glicerol, dipropilen glikol, peg-60, ricinusovo olje, tokoferil acetat, fenoksietanol, alkohol, karbomer, natrijev citrat, dišava, bht, skvalen, ksantan gumi, kalijev hidroksid, <b>retinol</b> , polisorbat 20, citronska kislina, trinatrijev edta, magnezijev askorbil fosfat, butilfenil metilpropional, sapindus mukurossi peel extract (sapindus mukurossi), limonen, linalol,	Pribl. 1%	Drogerija



*uncaria gambir extract (uncaria gambir), citronelol, alfa-izometil ionen, ekstrakt vrtna potonike, geraniol, benzil benzoat, natrijev hialuronat, hidroksiprolin, ekstrakt klorele, beta karoten (ci 75130).*

*Priloga II: Sestavine in dostopnost izbranih prehranskih dopolnil, ki smo jih navedli v anketi*

Prehransko dopolnilo	Sestavine	%PDV za vitamin A	Priporočeni odmerek	Dostopnost
BRAUNEMON, kapsule za porjavenje	<i>vitamina a/beta karoten ( 9 mg), pantotenska kislina(14 mg), vitamin b2 (2.5 mg)</i>	188	1 kapsula/dan	Lekarna/ Specializirana prodajalna
NATURAL WEALTH Beta karoten, mehke kapsule	<i>sojino olje, želatinasta ovojnica, nosilec rastlinski glicerin, sredstvo za glaziranje čebelji vosek, vitamin a/beta karoten ( 6 mg), emulgator sojin lecitin</i>	125	1 kapsula/dan	Lekarna/ Specializirana prodajalna
FIDIMED Fidivit oculi, kapsule	<i>vitamin a/ retinol acetat (680 µg ), vitamin c (120 mg), vitamin e (20mg), zn/cink (15 mg), lutein (10 mg), dha-dokozaheksanojska kislina (250 mg), zeaksantin (600 µg)</i>	85	1 kapsula/dan	Lekarna/ Specializirana prodajalna

NATURAL WEALTH ABC plus, tablete	<i>vitamin a/ beta karoten (2 mg), vitamin c (60 mg) vitamin d (10 µg), vitamin e (30 mg), vitamin b1( 1,5 mg), vitamin b2 (1,7 mg), niacin (20 mg), vitamin b6 (2 mg), folat (400 µg), vitamin b12 (6 µg), biotin (30 µg), pantotenska kislina (10 mg), ca/kalcij (162 mg), fe/železo (18 mg), po/fosfor (108 mg), i/jod (150 µg), mg/magnezij (100 mg), zn/cink (15 mg), se/selen (20 µg), cu/baker (2 mg), mn/mangan (2,5 mg), cr/krom (25 µg), mb/molibden (25 µg), klorid (36,3 mg), k/kalij (40 mg), likopen(300 µg), lutein (250 µg)</i>	250	1 tableta/dan	Lekarna/ Specializirana prodajalna
NATURAL WEALTH Osteo kompleks, tablete	<i>(v dveh tabletah) ca/kalcij (667mg), mg/magnezij (333mg), fe/železo (6,6mg), vitamin a / retinol acetat (917 µg) vitamin d-d3 (6,7 µg)</i>	115	2 tableti/dan	Lekarna/ Specializirana prodajalna
NOW Multi one, tablete	<i>vitamin a / retinol palmitat (1200 µg), vitamin c (120 mg), vitamin d (2,5 µg), vitamin e (44 mg), vitamin k1(40 µg), tiamin (25 mg), riboflavin (25 mg), niacin (25 mg), vitamin b6 (25 mg),</i>	150	1 tableta/dan	Lekarna/ Specializirana prodajalna

	<p><i>folna kislina (200 µg), vitamin b12 (50 µg), biotin (50 µg), pantotenska kislina (25 mg), fe/železo (5 mg), i/jod (75 µg), zn/cink (7,5 mg), se/selen (50 µg), cu/baker (0,5 mg), mn/mangan (2,5 mg), cr/krom (25 µg), mb/molibden (25 µg)</i></p>			
FIDIMED Floradix Epresat, multivitaminski tonik	<p><i>vitamin a/ retinol palmitat (654 µg), vitamin b1 (1,64 mg), vitamin b2 (1,64 mg), vitamin b6 (2,18 mg), niacin (21,8 mg), vitamin c (87,2 mg), vitamin d (5,45 µg), naravni vitamin e (9,16 mg)</i></p>	82	10 mL/dan	Lekarna/ Specializira na prodajalna
JAMIESON A+D, kapsule	<p><i>vitamin a/ retinol palmitat (3 mg), vitamin d<sub>3</sub></i></p>	375	1 kapsula/ dan	Lekarna/ Specializira na prodajalna

Legenda: PDV- priporočeni dnevni vnos

Priloga III: Primer anketnega vprašalnika

**ANKETA**

Moje ime je Katarina Mehle in sem študentka Fakultete za farmacijo v Ljubljani. Prosim vas, da izpolnite anketo, s katero želim pridobiti informacije, ki mi bodo v pomoč pri izdelavi diplomskega dela. Vaše sodelovanje je povsem anonimno. Pridobljene rezultate bom obdelala in uporabila izključno za izdelavo diplomske naloge.

**Spol :**    **Ž**    **M**

**Starost:**

**1. Ali uporabljate kozmetične izdelke, ki vsebujejo vitamin A /retinol (obkroži)?**

Primeri: Vichy advanced filler; Avene Ystheal; Avene Eluage; La roche possay Redermic R; Garnier ultra lift; Loreal revitalift; Afrodita karotin, idr.

**DA**                      **NE**

**1.1 Če DA, prosim napišite ime izdelka in njegovo obliko (krema za obraz, za telo, za roke):** \_\_\_\_\_

**1.2 Povprečno kolikokrat na dan ga uporabite:** \_\_\_\_\_

**1.3 Kako dolgo ga že uporabljate (meseci, leta):** \_\_\_\_\_

**2. Ali poleg uporabe omenjenih kozmetičnih izdelkov jemljete tudi prehranska dopolnila z vitaminom A?**

Primeri: Braunemon; Fidivit oculi; Beta karoten; Polenikovo olje; Osteo kompleks; Multivitaminski dodatki, idr.

**DA**                      **NE**

**2.2 Če DA, prosim napišite katera:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**2.3 Kakšno količino povprečno zaužijete?**

**Dnevno:** \_\_\_\_\_ / **Tedensko:** \_\_\_\_\_ / **Mesečno:** \_\_\_\_\_

**2.4. Ali jih jemljete skozi vse leto ali le v določenem letnem obdobju (v katerem)?**

\_\_\_\_\_

**3. Kolikokrat na teden uživate obroke, ki vsebujejo naslednja živila (obkrožite):**

Korenje	0	1	2	3	4	5+
Krompir	0	1	2	3	4	5+
Zeleno zelenjavo (ohrovt, špinača)	0	1	2	3	4	5+
Zeleno solato	0	1	2	3	4	5+
Rdečo papriko	0	1	2	3	4	5+
Suhe marelice	0	1	2	3	4	5+
Melono, mango	0	1	2	3	4	5+
Mlečne izdelke	0	1	2	3	4	5+
Jetra	0	1	2	3	4	5+
Ribje olje	0	1	2	3	4	5+

**3.1 Katera od naštetih živil jeste samo v določenem letnem času? Prosim, napišite v katerem in povprečno kolikokrat na teden?**

---

---

**4. Ali ste imeli kdaj težave s krhkimi kostmi, zlomi?**

**DA**

**NE**

*Najlepše se Vam zahvaljujem za sodelovanje! ☺*