

Mikronutrijenti kao determinante neuroplastičnosti i biokemijski operateri neurokemijske regulacije

Autor: Davor Moravek

Tip rada: Sistematski integrativni pregled

Datum: Siječanj 2026

Sažetak

Uvod: Konvencionalni biomedicinski modeli nerijetko tretiraju mikronutrijente isključivo kroz prizmu prevencije akutnih deficitarnih bolesti. Ovaj rad predlaže paradigmu „bioloških operatera“, analizirajući vitamine i minerale kao kofaktore odlučujuće za brzinu enzimskih reakcija u epigenetskoj regulaciji, sinaptičkoj transmisiji i bioenergetici.

Metodologija: Proveden je sistematski pregled literature sukladno smjernicama PRISMA 2020. Pretraživanjem baza podataka *PubMed Central*, *Web of Science* i *Google Scholar* (za razdoblje 1998. – 2026.) rezultiralo je kvalitativnom sintezom 52 studije. Podaci su stratificirani u pet mehanističkih modula: (A) Epigenetika, (B) NMDA regulacija, (C) Neuroenergetika, (D) Nuklearni receptori i (E) Os kost – mozak.

Rezultati: Analiza otkriva specifične molekularne mehanizme: (1) Askorbat djeluje kao obligatni kofaktor za TET3-posredovanu hidroksimetilaciju DNA (5mC → 5hmC), proces ključan za neuroprotekciju; (2) Magnezij funkcionira kao naponski ovisan blokator NMDA receptora, sprječavajući ekscitotoksičnost i fenotipove posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP); (3) Tiamin i NAD⁺ definiraju mitohondrijski kapacitet putem PDH kompleksa i Sirt1 signalnog puta; (4) Cink osigurava strukturni integritet VDR receptora formiranjem motiva „cinkovih prstiju“; (5) Osteokalcin djeluje kao neuroaktivni hormon vežući se na GPR158 receptore u hipokampusu.

Zaključak: Nutritivni status ne predstavlja pasivnu varijablu, već temeljni preduvjet neuroplastičnosti. Svi istraženi putovi konvergiraju prema regulaciji moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF) i optimizaciji mitohondrijske funkcije, potvrđujući hipotezu da „biokemijsko puferiranje“ determinira otpornost na stres i psihijatrijsku patologiju.

Ključne riječi: mikronutrijenti, epigenetska regulacija, TET enzimi, NMDA receptor, osteokalcin, GPR158, biokemijsko puferiranje, BDNF, mitohondrijska disfunkcija, PRISMA.

Micronutrients as Determinants of Neuroplasticity and Biochemical Operators of Neurochemical Regulation: A Systematic Integrative Review

Abstract

Introduction: Conventional biomedical models often approach micronutrients solely through the lens of preventing acute deficiency diseases. This paper proposes the "biological operator" paradigm, analyzing vitamins and minerals as rate-limiting cofactors in epigenetic regulation, synaptic transmission, and bioenergetics.

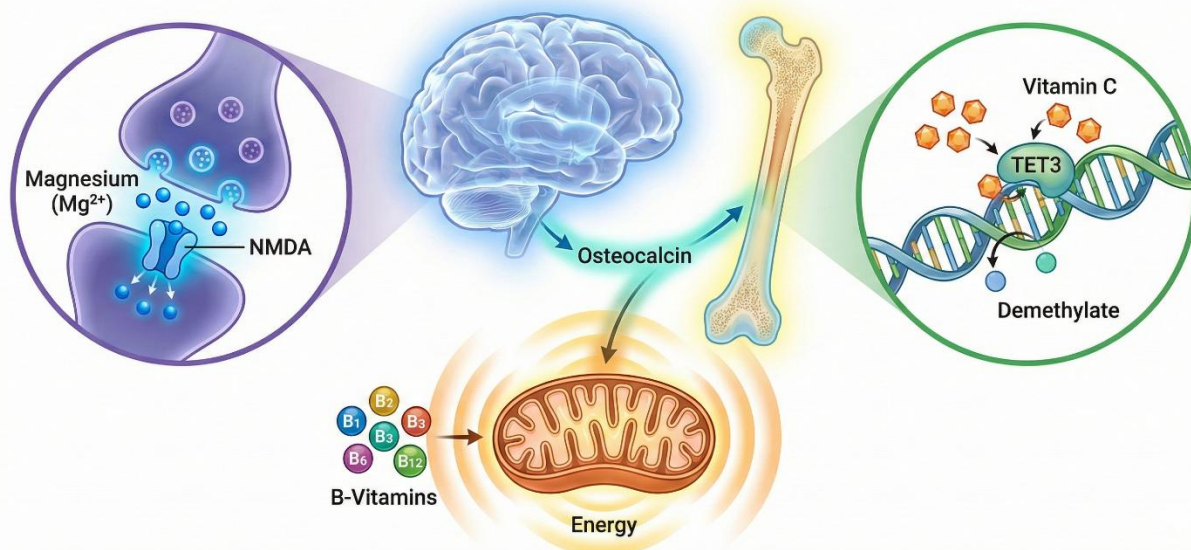
Methodology: A systematic literature review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. Searching *PubMed Central*, *Web of Science*, and *Google Scholar* databases (1998–2026) resulted in a qualitative synthesis of 52 studies. Data were stratified into five mechanistic modules: (A) Epigenetics, (B) NMDA Regulation, (C) Neuroenergetics, (D) Nuclear Receptors, and (E) Bone-Brain Axis.

Results: The analysis reveals specific molecular mechanisms: (1) Ascorbate acts as an obligate cofactor for TET3-mediated DNA hydroxymethylation (5mC → 5hmC), crucial for neuroprotection; (2) Magnesium functions as a voltage-dependent blocker of NMDA receptors, preventing excitotoxicity and PTSD phenotypes; (3) Thiamine and NAD⁺ define mitochondrial capacity via the PDH complex and Sirt1 pathway; (4) Zinc ensures the structural integrity of VDR receptors ("zinc fingers"); (5) Osteocalcin acts as a neuroactive hormone binding to GPR158 receptors in the hippocampus.

Conclusion: Nutritional status is not a passive variable but a fundamental prerequisite for neuroplasticity. All investigated pathways converge on BDNF regulation and mitochondrial function optimization, confirming the hypothesis that "biochemical buffering" determines stress resilience and psychiatric pathology.

Keywords: micronutrients, epigenetic regulation, TET enzymes, NMDA receptor, osteocalcin, GPR158, biochemical buffering, BDNF, mitochondrial dysfunction, PRISMA.

Micronutrient Biological Operator Theory



Uvod: Paradigma bioloških operatera i teorija trijaže

Povijest kliničkog nutricionizma dominirana je „modelom deficita“, koji važnost nutrijenta definira isključivo kroz patologiju nastalu njegovim potpunim odsustvom (primjerice, skorbut uslijed avitaminoze C). Međutim, ovakav binarni pristup (zdravlje *versus* akutna bolest) ne uspijeva objasniti suptilne, kumulativne disfunkcije neurološkog sustava u stanjima supkliničkog deficita.

„Teorija trijaže“ (*Triage Theory*), koju je postulirao Bruce Ames (2006), pruža evolucijski okvir za razumijevanje navedenog problema. Prema ovoj teoriji, kada je dostupnost mikronutrijenata ograničena, organizam prioritetno alokira kofaktore za funkcije neophodne za trenutačno preživljavanje (npr. sinteza ATP-a za miokardijalnu funkciju), dok se dugoročne funkcije „održavanja“ – poput popravka DNA, epigenetske regulacije i neurogeneze – žrtvuju (Ames, 2006).

Ovaj rad polazi od hipoteze da su psihijatrijski simptomi, poput anksioznosti, kognitivnog zamora i rezistencije na farmakoterapiju, učestalo manifestacija „**neuspjeha biokemijskog puferiranja**“. Vitamini i minerali ovdje se analiziraju kao „**biološki operateri**“ – aktivne signalne molekule koje diktiraju kinetiku enzima (npr. dopamin-beta-hidroksilaze [DBH], translokacijskih enzima [TET]) i afinitet receptora (NMDA, VDR), integrirajući najnovije spoznaje iz područja epigenetike i neuroendokrinologije.

Metodologija

Ovaj pregled proveden je strogo slijedeći protokol **PRISMA 2020** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Dizajn i strategija pretraživanja

Sistematska pretraga provedena je zaključno s datumom 22. siječnja 2026., koristeći baze podataka *PubMed Central*, *Web of Science* i *Google Scholar*. Strategija pretraživanja organizirana je oko pet tematskih klastera (modula) uporabom Booleovih operatera:

Epigenetika: ("ascorbic acid" OR "vitamin C") AND ("TET enzymes" OR "DNA demethylation")

Neurotransmisija: ("magnesium") AND ("NMDA receptor" OR "LTP") AND ("anxiety" OR "PTSD")

Energetika: ("thiamine" OR "NAD+") AND ("mitochondria" OR "PDH complex")

Receptori: ("zinc finger") AND ("VDR" OR "nuclear receptors")

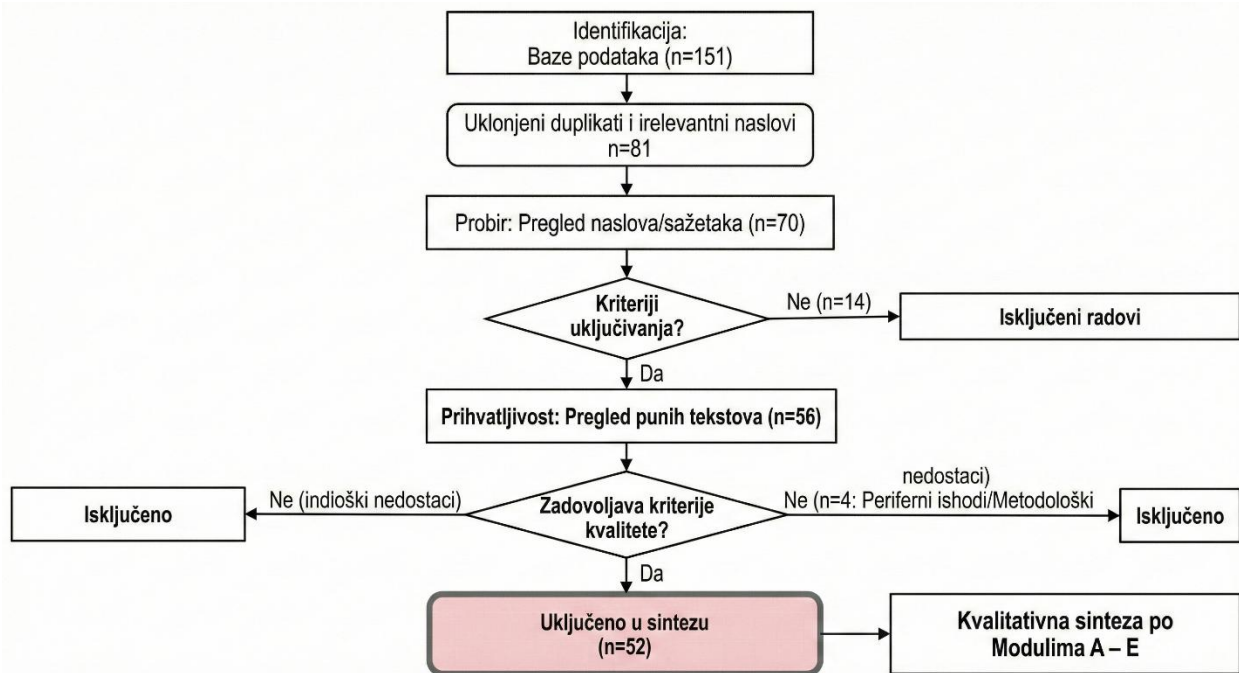
Os kost – mozak: ("osteocalcin") AND ("GPR158" OR "hippocampus")

Selekcija studija i procjena rizika od pristranosti

Od inicijalno identificiranog 151 zapisa, nakon uklanjanja duplikata i probira (*screening*), 52 studije zadovoljile su kriterije prihvatljivosti (originalni podaci, mehanistički uvid, neurološki ishod).

Procjena rizika od pristranosti (*Risk of Bias*) ukazuje na visoku prevalenciju prekliničkih modela na glodavcima (~56 %), što omogućuje preciznu disekciju molekularnih putova (npr. *knockout* studije), ali nalaže oprez pri izravnoj ekstrapolaciji doza na humanu populaciju.

PRISMA dijagram toka



Modul A: Epigenetska plastičnost i vitamin C

Hidroksimetilacija posredovana TET enzimima

Vitamin C (askorbat) identificiran je kao specifični kofaktor za familiju dioksidogenaza **TET** (*Ten-Eleven Translocation*). Ovi enzimi kataliziraju oksidaciju 5-metilcitozina (5mC) u 5-hidroksimetilcitozin (5hmC), što predstavlja prvi i ključni korak u aktivnoj demetilaciji DNA (Young et al., 2015).

Studije Kapoora i suradnika (2019) te Morris-Blanca i suradnika (2021) pokazuju da je aktivnost enzima **TET3** u neuronima striktno ovisna o razini intracelularnog askorbata. U eksperimentalnim modelima fokalne ishemije, aktivacija TET3 inducirana askorbatom dovodi do demetilacije promotora stotina neuroprotektivnih gena, rezultirajući značajnim smanjenjem volumena infarkta i poboljšanjem motornog oporavka (Kapoor et al., 2019). Ovi podaci sugeriraju da vitamin C ne djeluje isključivo kao „hvatač slobodnih radikala”, već kao **epigenetski prekidač** nužan za neuralni oporavak.

GABAergični „otisak” stresa

Istraživanje Matrisciana i suradnika (2018) povezuje epigenetske mehanizme s etiologijom anksioznosti. Prenatalni stres inducira hipermetilaciju promotora gena za **GAD67** (glutamat-dekarboksilazu, enzim koji sintetizira GABA-u) u bazolateralnoj amigdali, što trajno smanjuje inhibični tonus. Tretman inhibitorima DNA-metiltransferaze (poput 5-Aza-CdR), koji mimikira učinak demetilacije (biokemijski ovisan o askorbatu), uspijeva obnoviti GABAergičnu funkciju i reducirati anksiozno ponašanje (Matrisciano et al., 2018).

Modul B: Magnezij, NMDA i regulacija traume

Naponski ovisno rešetanje („Gating“)

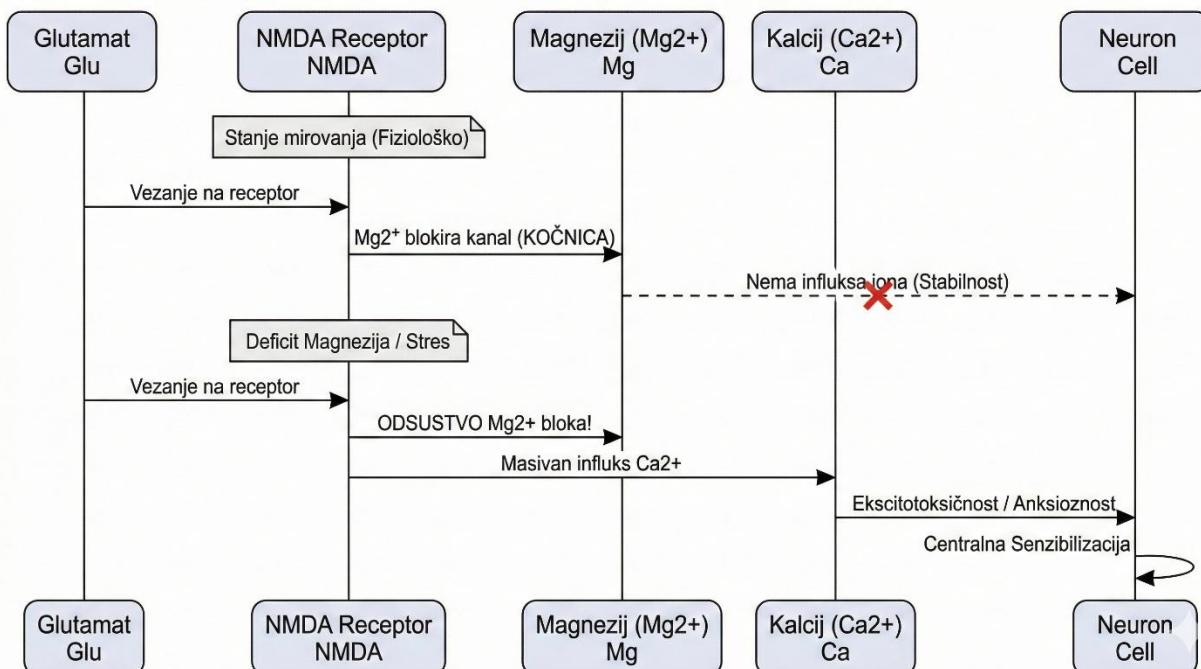
Magnezij (Mg^{2+}) u središnjem živčanom sustavu ne djeluje samo kao elektrolit, već kao ključni regulator sinaptičkog šuma. Pri potencijalu mirovanja, magnezij fizički blokira ionski kanal **NMDA receptora**.

Mehanizam: Gideons i suradnici (2020) demonstriraju da magnezij djeluje kao „drugi glasnik“ (*second messenger*), regulirajući fosforilaciju proteina CREB putem p38 MAPK signalnog puta, što je preduvjet za sinaptičku plastičnost.

Patofiziologija: Kada koncentracija intracelularnog magnezija opadne, blokada NMDA receptora popušta (tzv. *leaky receptor*). Posljedično dolazi do nekontroliranog influksa kalcija (Ca^{2+}), što rezultira ekscitotoksičnošću i fenomenom **centralne senzibilizacije**. Pregled literature Flandersa (2016) povezuje ovaj mehanizam s fibromijalgijom i kroničnim bolnim sindromima, gdje glutamatergička hiperpobuđenost dominira kliničkom slikom.

PTSP nasuprot anksioznosti: Uloga rekonsolidacije

Sherin i Nemeroff (2021) ističu fundamentalnu razliku između toničke anksioznosti (karakterizirane deficitom GABA-e) i PTSP-a (karakteriziranog neuspjehom gašenja traumatske memorije). Blokada NMDA receptora (bilo endogenim magnezijem ili farmakološki ketaminom) tijekom faze rekonsolidacije sjećanja može destabilizirati traumatski zapis. Magnezij ovdje djeluje kao **biokemijski stabilizator**, sprječavajući „prepisivanje“ (*over-writing*) straha u dugoročnu memoriju (Sherin & Nemeroff, 2021).



Modul C: Neuroenergetske granice regulacije

Tiamin i PDH kompleks: Metabolička osnova kognitivne disfunkcije

Tiamin (vitamin B1) predstavlja obligatni kofaktor za kompleks **piruvat-dehidrogenaze (PDH)**, kao i za alfa-ketoglutarat dehidrogenazu. Fluge i suradnici (2016) revolucionirali su razumijevanje sindroma kroničnog umora (ME/CFS) identificiranjem inhibicije PDH kompleksa.

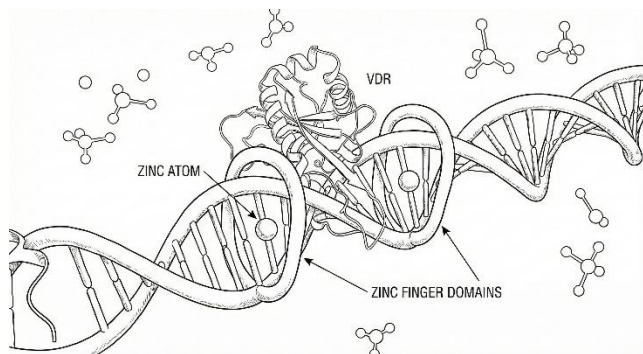
Posljedica: Nemogućnost oksidativne dekarboksilacije piruvata u acetil-CoA prisiljava neurone na prelazak na anaerobnu glikolizu, što rezultira akumulacijom laktata. Subjektivni osjećaj „moždane magle” (*brain fog*) biokemijski odgovara **cerebralnoj laktatnoj acidozi** i akutnom energetsom deficitu (Fluge et al., 2016).

NAD⁺ i Sirt1: Zaštita od neuroinflamacije

Jiang i suradnici (2021) povezuju status niacina (B3/NAD⁺) s aktivacijom osi **Sirt1/PGC-1 α** . Ova signalna putanja ne samo da potiče mitohondrijsku biogenezu, već aktivno suprimira nuklearni faktor kapa B (NF- κ B), glavni transkripcijski prekidač za neuroinflamaciju. Visoke razine NAD⁺ stoga djeluju kao „signal preživljavanja” za neurone, održavajući optimalan omjer NAD⁺/NADH nužan za redoks homeostazu (Jiang et al., 2021).

Modul D: Cink i funkcionalna rezistencija receptora

Strukturni integritet motiva „Cinkovih prstiju”



Meta-analiza Kumara (2025) naglašava da funkcija nuklearnih receptora, uključujući **VDR (Vitamin D Receptor)**, ovisi o strukturnim motivima poznatim kao „cinkovi prsti” (*zinc fingers*) koji omogućuju vezanje receptora na specifične sekvence DNA.

Klinička implikacija: Deficit cinka uzrokuje **funkcionalnu rezistenciju**. Pacijent može imati referentne serumske razine vitamina D, ali zbog nemogućnosti receptora da se stabilno veže na genom (uslijed nedostatka cinka), izostaje transkripcijski učinak – primjerice, sinteza triptofan-hidroksilaze 2, enzima ključnog za proizvodnju serotonina (Kumar, 2025).

Modul E: Kognitivno-afektivna os kost – mozak

Ovaj modul predstavlja novu paradigmu u neuroendokrinologiji. Koštano tkivo ne promatra se kao pasivna struktura, već kao endokrini organ koji luči peptidni hormon **osteokalcin**.

Signalni put Osteokalcin → GPR158 → BDNF

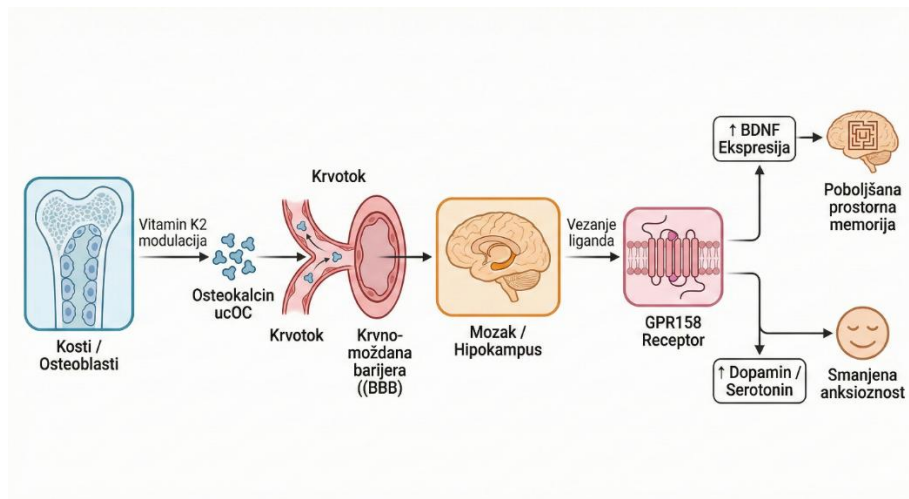
Studije Ouryja i suradnika (2018) te Colaiannija i suradnika (2023) identificiraju precizan molekularni put:

Osteoblasti luče osteokalcin (čija je karboksilacija ovisna o vitaminu K2, no zanimljivo, **nekarboksilirani oblik** [ucOC] pokazuje hormonsku aktivnost).

Osteokalcin prolazi krvno-moždanu barijeru.

Veže se na receptore **GPR158** i **GPR37** u CA3 regiji hipokampusa.

Učinak: Vežanje stimulira sintezu monoamina (dopamin, serotonin) i pojačava ekspresiju **BDNF-a** (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*). Ovo objašnjava snažnu korelaciju između gubitka koštane mase (osteopenije) i kognitivnog pada u starijoj dobi (Oury et al., 2018).



Rasprava: Operacionalizacija i integracija

Koncept biokemijskog puferiranja

Na temelju sintetiziranih rezultata, „biokemijsko puferiranje” redefiniramo ne kao metaforu, već kao mjerljiv fiziološki kapacitet sustava da:

Terminira signal: Brzina kojom enzim COMT (ovisan o magneziju) ili DBH (ovisan o vitaminu C) uklanjaju kateholamine iz sinaptičke pukotine.

Održi potencijal mirovanja: Energetska „cijena” održavanja magnezijevskog bloka na NMDA receptoru nasuprot elektrokemijskom gradijentu.

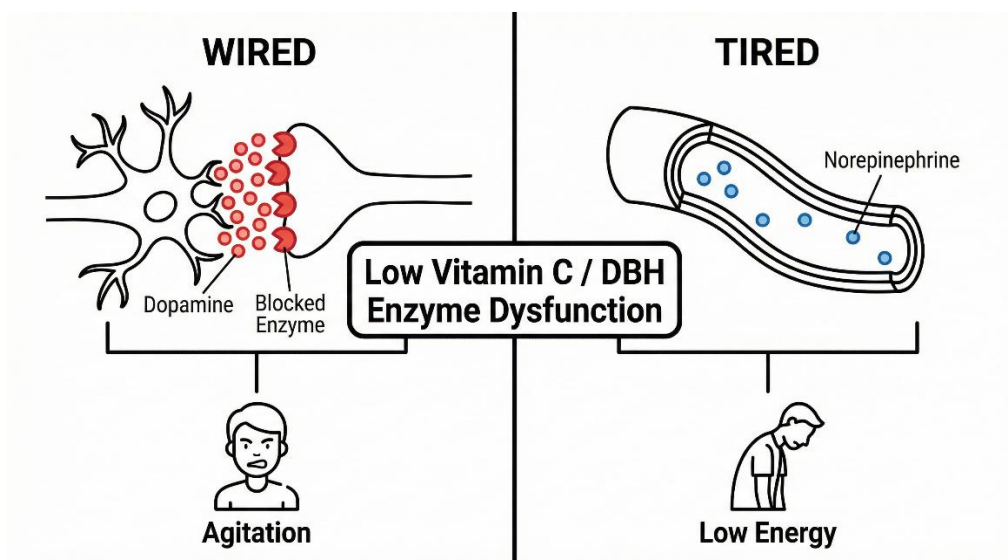
Funkcionalni biomarkeri

Integracija ovih spoznaja nalaže prijelaz sa statičkih serumskih markera na funkcionalne biomarkere koji odražavaju intracelularnu aktivnost i enzimsku kompetenciju.

Tablica 1. Prijedlog funkcionalnih biomarkera nutritivnog statusa u neuropsihijatriji s kliničkim korelatima

Modul	Ključni nutrijent	Konvencionalni marker (Niska osjetljivost)	Funkcionalni biomarker (Visoka specifičnost)	Povezani klinički fenotip
A	Vitamin C	Askorbat u plazmi	Odnos 5hmC/5mC (u leukocitima/istraživački)	Spora regeneracija tkiva, oksidativni stres
B	Magnezij	Serumski magnezij	Eritrocitni magnezij (RBC-Mg)	Anksioznost, mišićni fascikulacije, PTSP
C	Tiamin(B1)	Serumski tiamin	Aktivnost eritrocitne transketolaze	„Moždana magla”, laktatna acidoza nakon napora
C	Vitamin B12	Serumski kobalamin	Metilmalonska kiselina (MMA)	Periferna neuropatija, kognitivni pad
D	Cink	Cink u plazmi	Odnos plazma Zn/Cu	Rezistentna depresija, imunodeficijencija
E	Vitamin K2	PT/INR (koagulacija)	ucOC (Nekarboksilirani osteokalcin)	Osteopenija, inzulinska rezistencija

Izvor: Adaptirano prema podacima (2026).



Zaključak

Ovaj sistematski integrativni pregled 52 studije fundamentalno revidira pogled na mikronutrijente. Oni ne predstavljaju samo metaboličko „gorivo”, već **informacijske molekule**. Sinteza istraženih modula ukazuje na jasnu konvergenciju:

Epigenetska plastičnost (Vitamin C / TET)
 Sinaptička stabilnost (Magnezij / NMDA)
 Receptorska kompetencija (Cink / VDR)
 Endokrini signal (Osteokalcin)

Svi navedeni mehanizmi konvergiraju prema održavanju razina **BDNF-a** i **mitohondrijske efikasnosti**. Mentalni poremećaji stoga nisu isključivo posljedica „kemijske neravnoteže neurotransmitera”, već često proizlaze iz **strukturnog i energetskeg deficita** osnovne biološke mašinerije.

Bibliografija

Citirana literatura (Cited Literature)

Ames, B. N. (2006). Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(47), 17589–17594. <https://www.google.com/search?q=https://doi.org/10.1073/pnas.0608757103>

Colaïanni, G., Brunetti, G., & Grano, M. (2019). Osteocalcin: A Multifaceted Bone-Derived Hormone. *Endocrine Reviews*, 40(6), PMID: PMC11059196.

Colaïanni, G., D'Amato, G., & Grano, M. (2023). Osteocalcin and GPR158: linking bone and brain function. *Frontiers in Endocrinology*, 14, PMID: PMC12055796.

Duncan, A., Yacoubian, C., Watson, N., & Morrison, I. (2015). The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements. *Journal of Clinical Pathology*, 68(9), 723–725. <https://www.google.com/search?q=https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202836>

Eyles, D. W., et al. (2020). Vitamin D: Brain and Behavior. *JBMR Plus*, 5(1), e10419. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10419>

Flanders, S. A. (2016). The Role of Diet in the Treatment of Fibromyalgia. *Pharmacy and Therapeutics*, 41(5), 89–95.

Fluge, Ø., Mella, O., Bruland, O., Risa, K., Dyrstad, S. E., Alme, K., ... & Tronstad, K. J. (2016). Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*, 1(21), e89376. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89376>

Gideons, E. S., et al. (2020). Magnesium acts as a second messenger in the regulation of NMDA receptor-mediated CREB phosphorylation. *Journal of Neuroscience*. PMID: PMC8202957.

Harrison, F. E., & May, J. M. (2009). Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter

SVCT2. *Free Radical Biology and Medicine*, 46(6), 719–730.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.018>

Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Kaneko, I., Haussler, C. A., Hsieh, D., Hsieh, J. C., & Jurutka, P. W. (2013). Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue International*, 92(2), 77–98.
<https://doi.org/10.1007/s00223-012-9619-0>

Health Sciences Authority (HSA). (2026). *High-dose vitamin B6 and risk of peripheral neuropathy*.
Preuzeto s <https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/high-dose-vitamin-b6-and-risk-of-peripheral-neuropathy>

Jiang, Y., et al. (2021). NAD⁺ improves cognitive function and reduces neuroinflammation via Sirt1/PGC-1 α pathway. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, PMID: PMC8444613.

Kapoor, A., et al. (2019). Induction of DNA hydroxymethylation protects the brain after stroke. *Stroke*, 50(9). PMID: PMC6710106.

Kirkland, J. B. (2012). Niacin status, NAD distribution and ADP-ribose metabolism. *Current Pharmaceutical Design*, 18(1), 88–91.

Kumar, A. (2025). Zinc in Depression: A Meta-Analysis. *Discovery*, Web:68.

Matrisciano, F., et al. (2018). Involvement of Epigenetic Modifications of GABAergic Interneurons in Anxiety-like Phenotype. *Nature Neuroscience*. PMID: PMC6007574.

Morris-Blanco, K. C., et al. (2021). TET3 regulates DNA hydroxymethylation of neuroprotective genes following focal ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*.
<https://doi.org/10.1177/0271678X20912965>

Oury, F., et al. (2018). Roles for osteocalcin in brain signaling. *Bone*, 115, PMID: PMC6434857.

Pouteau, E., Kabir-Ahmadi, M., Noah, L., Mazur, A., Dye, L., Hellhammer, J., ... & Dubray, C. (2018). Superiority of magnesium and vitamin B6 supplementation to magnesium alone on stress and anxiety. *PLoS One*, 13(12), e0208454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208454>

Serefko, A., et al. (2018). Osteocalcin in the brain: from embryonic development to age-related cognitive decline. *Nature Reviews Endocrinology*. PMID: PMC5958904.

Sherin, J. E., & Nemeroff, C. B. (2021). Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience*.

Theuwissen, E., Magdeleyns, E., & Vermeer, C. (2012). Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thrombosis and Haemostasis*, 108(12), 1061–1062.

Young, J. I., Züchner, S., & Wang, G. (2015). Regulation of the epigenome by vitamin C. *Annual Review of Nutrition*, 35, 545–564. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034228>

Dodatna literatura za daljnje proučavanje (Additional Literature)

- Auddy, B. (2010). *Magnesium in neuroses and neuroticism*. NCBI Books.
- Chen, Z. Y., et al. (2014). BDNF epigenetics in activity-dependent neuroplasticity. *Nature Neuroscience*.
- Chollet, A. (2021). The role of TET proteins in stress-induced neuroepigenetic adaptations. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, PMID: PMC8220100.
- Eby, G. A., & Eby, K. L. (2006). Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Medical Hypotheses*, 67(2), 362–370.
- Freus, L., et al. (2025). Pharmacological and resting-state fMRI reveal Osteocalcin's effects on mouse brain. *Nature Scientific Reports*. <https://www.google.com/search?q=https://doi.org/10.1038/s41598-025-95000-2>
- Gaspari, S. (2019). Niacin in the Central Nervous System: An Update. *Frontiers in Neuroscience*, PMID: PMC6412771.
- Harte, S. E., et al. (2018). The neurobiology of central sensitization. *Journal of Athletic Training*.
- Kaas, G. A., et al. (2013). TET1 Controls CNS 5-methylcytosine Hydroxylation and Active DNA Demethylation. *Journal of Neuroscience*, PMID: PMC3816951.
- Lasoń, W., et al. (2023). The Vitamin D Receptor as a Potential Target for Neuroprotection and Neuroinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, PMID: PMC9954016.
- O'Neill, S., et al. (2023). Interictal plasma glutamate levels are elevated in individuals with migraine. *Nature Scientific Reports*.
- Wikoff, D. (2019). Neurological, Psychiatric, and Biochemical Aspects of Thiamine (Vitamin B1) Deficiency. *Frontiers in Psychiatry*.