

Mis on D-vitamiin?

Kaarel Kree¹

Viimastel aastatel on hakatud tähelepanu pöörama vitamiinide efektiivsele kogusele organismis. On räägitud D-vitamiini liiga väikesest sisaldusest põhjamaade inimeste organismis ning seda defitsiiti on seostatud mitmete haigustega. Ülevaates on lühidalt tutvustatud D-vitamiini metabolismi ning erinevate uurimuste tulemusi, kus on näidatud D-vitamiini olulisust inimorganismis. Vaatamata suurele huvile ning intensiivsele uurimistööle on endiselt vaieldav D-vitamiini optimaalne seerumisaldus.

MIS ON D-VITAMIIN?

D-vitamiin (kaltsiferoolid) on tuntud kahe prohormoonse vormina: taimsetes saadustes leiduv ergokaltsiferool (D_2) ning loomsetest produktidest saadav kolekaltsiferool (D_3). D-vitamiini põhiline salvestusvorm maksas, rasvkoes, skeletilihastes ja veres on 25-hüdroksükolekaltsiferool ($25(OH)D$), mis sünteesitakse maksarakkude endoplasmaatilises retiikulis kolekaltsiferooli oksüdeerimisel 25-hüdroksülaaside toimetel. D-vita-

miini siduv valk (DBP) transpordib $25(OH)D$ neerudesse, mis on peamiseks paigaks, kus toimub $25(OH)D$ edasine muundumine hormooniks kaltsitriool ($1,25$ -dihüdroksükolekaltsiferool ehk $1,25(OH)_2D$) (1, 2, 3). $25(OH)D$ oksüdeerimine $1,25(OH)_2D$ -ks toimub proksimaalsetes neerutuubulites peamiselt ensüümi 1-hüdroksülaasi ja stimuleeritud paratüreoidhormooni (PTH) poolt ning inhibeeritud kaltsiumi, fosfori ja fibroblastide kasvufaktori (FGF-23) toimetel (2, 3). D-vitamiin prohormooni kolekaltsiferooli (D_3) suudab teatud hulgal toota ka organism ise. UV-kiirguse toimetel 7-dehüdrokolesterool fotolüüsib D_3 -provitamiiniks, mis muutub nahas soojuse toimetel D_3 -vitamiiniks (kolekaltsiferooliks) (vt joonis 1) (1, 3).

Prohormoon $25(OH)D$ on peamine D-vitamiini tsirkuleeriv vorm, mida kasutatakse D-vitamiini üldsisalduse mõõtmiseks veres ja millel on pikem poolväärtusaeg (2–3 nädalat) kui hormoon kaltsitrioolil (2–6 tundi) (1, 3).

MIS ON D-VITAMIINI ÜLESANDED?

Hormoon kaltsitriool, nagu ka steroidhormoonid, seostub raku tuumaretseptoriga. Aktiivne metaboliit kaltsitriool ($1,25(OH)_2D$) seostub väga afiinsete nukleaarretseptoriga (nVDR) spetsiifiliselt (4). D-vitamiini ja nVDR-i kompleks moodustab retinoidi retseptoriga heterodimeeri, mis võimendab või surub maha kindlate geenide ekspressiooni, seostudes D-vitamiini tundlike kohtadega DNAs (1, 5). Kaltsitriool seostub ka membraaniretseptoriga (mVDR) (5), algatades rakus sekundaarsete signaalkandjate vahendatud mehhanismi, mille kaudu toimub spetsiifiliste ensüümide või valkude modifitseerimine, mis viib metaboolse vastuseni (1).

Eesti Arst 2017; 96(2):93–98

Saabunud toimetusse: 29.04.2016
Avaldamiseks vastu võetud: 15.08.2016
Avaldatud internetis: 27.02.2017

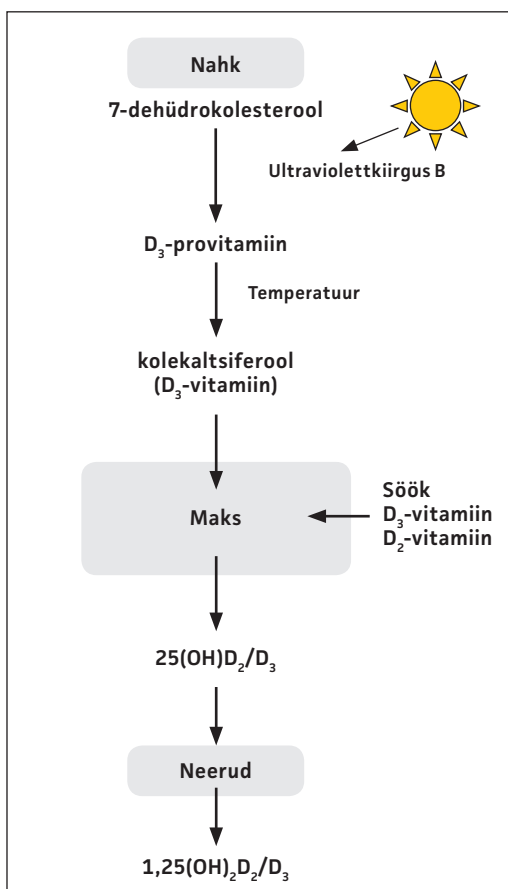
¹ TÜ meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala 3. kursuse üliõpilane

Juhendaja: Aune Rehema – Tartu Ülikooli bio- ja siidemeditsiini instituudi biokeemia osakond

Kirjavahetajaautor: Kaarel Kree
kaarel.kree@gmail.com

Võtmesõnad: D-vitamiin, D-hüpopitamiinos

Tegemist on Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursil “Minu esimene publikatsioon” äramärkimist leidnud tööga



Joonis 1. D-vitamiini metabolism.

Luukoe ainevahetus: kaltsium ja fosfor

Kaltsitrioolil on mitmeid funktsioone, mille hulgas on ka palju uuritud luukoe-ainevahetuse regulatsioon. Kaltsitriool aktiveerib kaltsiumi ja fosfori absorptsiooni sooles, suurendab kaltsiumi reabsorptsiooni neerukanalites, soodustab kaltsiumi ning fosfori äraliikumist luukoest, et tõsta kaltsiumi ja fosfori taset veres (1, 4). Ilma D-vitamiinita on kaltsiumi ja fosfori imendumine oluliselt väiksem: ainult 10–15% kaltsiumi ning umbes 60% fosfori puhul (6).

Seega võib D-vitamiini defitsiit põhjustada lastel kasvupeetust ning rahhiidi klassikalisi nähte ja sümptomeid (1, 7). Rahhiiti iseloomustab luude pehmenemine ja kerge murdumine, kuna luukoest on eemaldunud rohkesti kaltsiumi (D-vitamiini defitsiidi korral muutub domineerivaks paratüreoidhormooni (PTH) suure sisalduse puhune demineraliseeriv efekt) (1). Täiskasvanutel soodustab D-vitamiini defitsiit osteopeeniat ja osteoporoosi ning suurendab luumurdude tekke riski (1, 7, 8). Tõendus põhineb näidatud, et nii naistel pärast menopausi kui ka vanematel meestel on luumurdude esinemissagedus väiksem, kui manustada D-vitamiini koos kaltsiumipreparaatidega (8). Seega on kaltsiumi ja D-vitamiini manustamine olulise tähtsusega osteoporoosi ennetusel ning ravis. Just osteoporoosi ravil kasutatava bisfosfonaadi efektiivsus on märkimisväärselt väiksem D-vitamiini defitsiidi korral (8). Kaltsiumi ja D-vitamiini lisamanustamist ravi eesmärgil on soovitatud vanematel inimestel, kellel on luude mineraalne tihedus vähenenud (9).

Paljud teised funktsioonid

D-vitamiin osaleb ka verehüübimise, lihastöö, närvikoe talitluse, immuunfunktsiooni regulatsioonis (1, 4, 5, 7).

Kaltsitriool, mis on toodetud peale neerude ka teistes kudedes ja rakkudes (sealjuures immuunrakud, aju, eesnääre, rinnanääre, käärsool) ning millel ei ole erilist rolli kaltsiumisisalduse regulatsioonil, osaleb enam kui 200 geeni reguleerimisel. Need on seotud rakkude kasvu ja diferentseerumisega ning seeläbi võib D-vitamiin vähendada pahaloomuliste rakkude tekke riski (7). D-vitamiini defitsiiti on seostatud vähkkasvajate suurenenud riskiga (10, 11), autoimmuunhaiguste, hüpertensiooni ja infektsioonhaigustega (1, 2, 7).

On näidatud seost D-vitamiini defitsiidi ja südame-veresoonkonnahaiguste vahel (12). Ka ulatuslikud epidemioloogilised uurimused kinnitavad D-vitamiini defitsiiti kardiovaskulaarsete haiguste riskitegurina, kuid täpsemateks järeldusteks on vaja teha juhuslikustatud kontrolluuringuid (13).

Immuunsüsteem

Katsed immuunrakkudega on näidanud tõepoolest D-vitamiini põletikuvastast mõju. Makrofaagid, dendriitrakud ja T-rakud suudavad sünteesida kaltsitriooli ja osaleda immuunvastuse regulatsioonis (1, 4, 5). Uuringud näitavad, et D-vitamiin on oluline immuunfunktsiooni ja põletiku reguleerija. Immuunrakkudes 25(OH)D konversioonil aktiivseks vormiks kaltsitriooliks (1,25(OH)₂D) pärsib D-vitamiin paljude proinflammatoorsete tsütokiinide ekspressiooni, nagu tuumornekroosifaktor α (TNF- α) ja mitmed interleukiinid (IL-1b, IL-6 ja IL-8) (5). Näiteks vähendab D-vitamiin lipopolüsahhariidi (LPS) indutseeritud tsütokiinide produktsiooni (14).

Raku-uuringute põhjal ei saa D-vitamiini tsütokiine vähendavat toimet otseselt tervikorganismile üle kanda. Näiteks uuringud D-vitamiini mõju kohta ülekaalulistele isikutele pole näidanud selle piisavat efekti, vähendamaks peamiste põletikumarkerite tsütokiinide (TNF- α ja IL-6) ning C-reaktiivse valgu kontsentratsiooni, küll aga on leitud tugev seos D-vitamiini defitsiidi ja kehamassiindeksi suurenemise vahel (15, 16).

D-vitamiini manustamine on oluliselt parandanud kognitiivset võimekust seniilse dementsusega patsientidel (Alzheimeri tõve korral) ning usutakse, et hüpovitaminoos soodustab kognitiivse võimekuse languse kujunemist ja dementsuse riski vanematel inimestel (17, 18). Siiski ei tohiks D-vitamiini taset võtta aluseks Alzheimeri diagnoosimisel, kasutades seda biomarkerina, kuna puudub piisav spetsiifilisus ja vaja on teha täpsustavaid uuringuid (18).

Mõningad uuringud viitavad D-vitamiini puudusele mitmete autoimmuunhaiguste tekkes ja progressioonis, nagu 1. tüüpi diabeet (19), reumatoidartriit (20), *sclerosis multiplex* (21), astma, süsteemne erütematoosne luupus (22) ja põletikuline soolehaigus (4). On andmeid, mis näitavad, et D-vitamiin reguleerib müeliini produktsiooni oligodendrotsüütides ja osaleb ka teistes närvisüsteemi ainevahetuslikes prot-

sessides (4). Katse immuunrakkudega näitab D-vitamiini toimet CD4+ rakus kahe sellise geeni (IL2RA ja TAGAP) reguleerimises, mis võivad olla seotud *sclerosis multiplex*'iga (23).

Neeruhaiged

Eraldi käsitlust ja suuremat tähelepanu vajavad neeruhaiged, kellel on probleeme D-vitamiini aktiivvormi tootmisega. Kuna neerude mass ja glomeerulite filtratsioonikiirus (*glomerular filtration rate* – GFR) on vähenenud, läbib piiratud hulgal 25(OH)D neerutuubuleid, mistõttu on vähenenud 1,25(OH)₂D toomine. Lisaks pärsib FGF-23 oma suurenenud sisalduse tõttu neeru tubulaarrakkudes ensüümi 1α-hüdroksülaasi aktiivsust, millel on oluline osa fosfori taseme regulatsioonis, suurendades seejuures 24-hüdroksülaasi ekspressiooni, mis muudab 25(OH)D inaktiivseks vormiks 24,25(OH)₂D. 1α-hüdroksülaasi inhibeerimisel väheneb toodetava D-vitamiini aktiivvormi kaltsitriooli hulk (24).

MILLISTEST ALLIKATEST D-VITAMIINI SAAB?

Inimorganismile sobilikku D₃-vitamiini omastame vaid loomse päritoluga toiduainetest. Taimedest saame vaid teatud koguse tema eelühendit – ergosterooli (25). D-vitamiini imendumine vajab rasvast keskkonda (rasvlahustuv vitamiin) ning see toimub passiivdifusioonina kogu peensoole ulatuses. Imendumist pärsivad kiudainetega ja alkoholiga liialdamine, ka mõned ravimid (nt kortikosteroidid) (1, 26). Kui toitumine on normaalne, piisab umbes 20–30 minutist näole ning riietega katmata kätele ja jalgadele langevast päikesekiirgusest, et katta päevane D-vitamiini vajadus (1, 24, 25). D-vitamiini rikkalikud allikad on kalaõlid, muna, vitaminiseeritud piimatooted, rasvarikkad kalad, või. Rikkalikuks allikaks nimetatakse kokkuleppeliselt selliseid, mis annavad 100 g toiduaines rohkem kui 15% päevasest D-vitamiini vajadusest (1).

Tabelis 1 on esitatud USA meditsiiniinstituudi soovitusel D-vitamiini vajaduse kohta erinevatel vanuserühmadel. Soovitatav kogus on vanusest sõltuvalt 600–800 IU päevas, seejuures on 70aastastele ja vanematele soovitatav kogus päevas vähemalt 800 IU (IU rahvusvaheline ühik, 1 µg = 40 IU). Kindlasti pole vanus ainus määrav tegur, vitamiinivajadus sõltub ka kehakaalust ja füsioloogilisest seisundist (1).

KAS VITAMIINE ON VAJA LISAKS MANUSTADA?

Tasakaalustatud ja kvaliteetset segatoitu (sisaldab nii taimse kui ka loomse päritoluga toidukraami) tarvitav normaalse eluviisiga inimene ei peaks põhimõtteliselt vajama lisaks vitamiinipreparaate (1, 28), kuid arvestades tänapäevast elustiili, kus päikese käes viibimine on minimaalne ning toidulaud kipub jääma ühekülseks, tuleks tähelepanu pöörata võimalike ainete puudusele. Eesti geograafiline asukoht soodustab D-vitamiini defitsiidi teket.

Üldiselt ollakse ühel meelel, et D-vitamiini seerumisisaldust, mis on alla 50 nmol/l, peetakse juba D-vitamiini vähesuseks ning alla 35 nmol/l D-vitamiini puuduseks. Optimaalset seerumis olevat vajalikku (25(OH)D) sisaldust pole üheselt kindlaks määratud ja see jääb erinevate soovitusete kohaselt 50–75 nmol/l vahele. Tuginedes luukoe vajadusele, luutihedusele, on mitmete uuringute põhjal hinnatud D-vitamiini optimaalseks seerumisisalduseks üle 50 nmol/l, et vähendada luumurdude riski (27, 29, 30). Võttes arvesse D-vitamiini teisi olulisi biofunktsioone, näiteks põletikuvastast toimet, on optimaalseks seerumisisalduseks hinnatud 75 nmol/l ja üle selle (7, 8, 14). Soovituslikuks peetakse D-vitamiini sisaldust veres vähemalt 75 nmol/l, et tagada optimaalne kaltsiumi, luude ja lihaste metabolism (31). See tähendab soovitatavat D-vitamiini annust 2000 IU päevas (32). TÜ Kliinikumi ühendlabori soovitusete kohaselt on D-vitamiini optimaalne väärtus veres üle 75 nmol/l (33). Bischoff-Ferrari kaasautoritega toob välja, et D-vitamiini kasulikkus avaldub selle seerumi kontsentratsioonis vähemalt 75 nmol/l ning ideaalne on seerumitase

Tabel 1. Soovitatud D-vitamiini annused (27)

Vanus	RDA (IU/p)	ULI (IU/p)
0 kuni 6 kuud	400	1000
6 kuni 12 kuud	400	1500
1–3 a	600	2500
4–8 a	600	3000
9–70 a	600	4000
> 70 a	800	4000
Rasedad ja imetavad naised	600	4000

RDA – päevane soovitatav D-vitamiini kogus, ULI – päevane ohutu koguanus (40 IU/p = 1 µg päevas)

90–100 nmol/l (34). Samas pole seerumisisalduse 75 nmol/l tugevat paremust 50 nmol/l sisalduse ees näidatud.

Eestis korraldatud uuring näitas, et talvel esines 73%-l ja suve lõpuks 29%-l uuritutest D-hüpvitamiinosisaldus (sisaldus veres < 50 nmol/l) ning D-vitamiini puudus (sisaldus veres < 25 nmol/l) esines talvel 8%-l ja suvel 1%-l uuritutest. See kinnitab, et eestlaste D-vitamiini seerumisisaldus on väike (35).

Kuna testid, millega määratakse D-vitamiini sisaldust seerumis, ei pruugi alati olla kiiresti kättesaadavad, võiks siiski juurde-manustatav päevane kogus nii lastel kui ka täiskasvanutel olla 800–1000 IU, et tagada piisav D-vitamiini hulk (6, 7).

D₃-vitamiini manustamisel on märgatud paremat efekti 25(OH)D taseme tõusule veres kui D₂-vitamiini manustamise korral (36, 37, 38).

Kokkuvõtte mõnedest D-vitamiini lisamanustamise vajalikkuse metaanalüüsides

D-vitamiini defitsiidiga patsientidel, kellel on diabeet, on leitud, et nefropaatia tekke risk on suurenenud (39). Samas puudub üldine seos D-vitamiini lisamanustamise ja endoteeli funktsiooni vahel, kuid soodne seos on leitud diabeetikutel, see sõltub ka kehamassiindeksist (40). Uuringud rasedatega on näidanud veres 25(OH)D kontsentratsiooni suurenemist D-vitamiini manustamise järel, seejuures olid vastündinute sünnikaal ja -pikkus veidi, kuid statistiliselt oluliselt suuremad nendel lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal D-vitamiini preparaate (41). Samas ei ole leitud selgeid argumente D-vitamiini manustamise vajalikkuse kohta raseduse ajal (42). Metaanalüüsis, kus käsitleti D-vitamiini manustamise mõju depressioonile, ei leitud seost vitamiini manustamise ja depressiooninähtude taandumise vahel (43). Vaatlusuuringutes on leitud suuremat suremust kardivaskulaarsetesse haigustesse ja kasvajatesse D-vitamiini defitsiidiga haigetel (44, 45). D₃-vitamiini lisamanustamise positiivne efekt üldsuremuse vähendamisele juhuslikustatud uuringutes annab lootust, et D₃-vitamiini lisamanustamine on kliinilises praktikas mõistlik. Märkimisväärne ja jälgimist väärt on hetkel tehtav metaanalüüs (46), mis võiks omakorda veidi selgust tuua D-vitamiini manustamisega seotud temaatikasse.

D-vitamiini annustamise ohutu piir

Päevane ohutu koguanus kestval (3–6 kuud) manustamisel on täiskasvanutel 4000 IU, lastel 1. kuni 8. eluaastani 2500–3000 IU (27). Ei tohi segamini ajada, et koguanus pole päevane vajalik, vaid ohutu ülempiir, mis üldiselt ei põhjasta enamikul inimestel probleeme. Nende koguste ületamisel võivad ilmnedagi aga kahjustavad toimed. On uurimusi, mis seavad päevase ohutu koguanuse (4000 IU) kahtluse alla nende inimeste puhul, kes ei viibi päikese käes, ei saa toidust piisavalt D-vitamiini ning peaksid seetõttu 75 nmol/l seerumitaseme hoidmiseks ületama päevast ohutut koguanust (47).

Kuna D-vitamiini puhul on siiski tege mist hormooniga, millel on vales koguses potentsiaalne teratogeenne mõju, on igati õigustatud pöörata tähelepanu D-vitamiini toksilisusele. Mehhanismidel, mis piiravad D-vitamiini ohutust, on DBP siduvusvõime ning 1 α -hüdroksülaasi supressioonivõime, vaba kaltsitriooli suur sisaldus põhjustab hüperkaltseemiat (47, 48, 49), luude mineralisatsiooni, hüpertensiooni, proteinuuriat, kaltsiumi kuhjumist pehmetesse kudedesse, mis on tugeva toksilisuse sümptomid (1). Toksilisuse varajasteks sümptomiteks on oksendamine, lihaste nõrkus, kõhulatisus, polüuuria. Kaltsitriooli lühikese poolväärtusaja tõttu peaksid D-vitamiini manustamise järel sümptomid mööduma mõne päevaga (1, 48).

KOKKUVÕTE

Mitmete uuringutega on näidatud seost D-vitamiini defitsiidi ja erinevate haiguste vahel. Viimase 5 aasta tööd kinnitavad, et 25(OH)D vähene sisaldus veres (< 35 nmol/l) on seotud suurema üldsuremusega, südameveresoonehaigustest põhjustatud suremusega ja suremusega kasvajatesse. Endiselt on vaieldav, milline on 25(OH)D optimaalne seerumisisaldus, mis ühtedel andmetel on 50 nmol/l ja teistel 75 nmol/l. Praeguseks on enamiku uuringutega näidatud, et piisav sisaldus veres on 50 nmol/l ja üle selle. Sekkumisuuringutega on leitud, et lisamanustamisega tõepoolest D-vitamiini seerumisisaldus kasvab, seejuures vähendab seerumi madala algtasemega isikutele D-vitamiini lisaks manustamine ka üldsuremust. Peale selle on leitud, et mõju üldsuremuse vähendamisele ei sõltu annusest. Arvestades Eesti geograafilist

paiknemist ning inimeste tubast elustiili, peaks vähemalt talveperioodil pöörama rohkem tähelepanu D-vitamiini kättesaadavusele ja lisamanustamisele, mis peab toimuma mõistlikes kogustes, rajanedes teadusinfole.

SUMMARY

What is vitamin D?

Kaarel Kree¹

Vitamin D plays a significant role in regulating the metabolism of the bone tissue and has been associated with several diseases. Rickets and osteomalacia are classical vitamin D deficiency diseases. There is considerable discussion about the serum concentrations of 25(OH)D (50 vs. 75 nmol/l) associated with optimal overall health while there has not been consensus regarding adequate cut-off points. At present, based on the results of several studies, the Board of the Institute of Medicine has concluded that a level of no less than 50 nmol/l (20 ng/ml) is sufficient. Considering the geographical location (exposure to sunlight is limited) of Estonia and the indoor lifestyle, it is recommended to consider vitamin D supplementation. Vitamin D is a fat-soluble vitamin which is present in fish-oils, eggs, fortified dairy products, flesh of fatty fishes and butter.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Zilmer M, Rehema A, Soomets U, Zilmer K. Inimkeha põhilised biomolekulid (meditsiiniliselt tähtsamad ülesanded) Inimorganismi metabolism (biokemism ja kliinilised aspektid). Tartu: Avita; 2015.
- El-Fakhri N, McDevitt H, Shaikh MG, Halsey C, Ahmed SF. Vitamin D and its effects on glucose homeostasis, cardiovascular function and immune function. *Horm Res Paediatr* 2014;81:363–78.
- Slusher AL, McAllister MJ, Huang CJ. A therapeutic role for vitamin D on obesity associated inflammation and weight-loss intervention. *Inflamm Res* 2015;64:565–75.
- Barragan M, Good M, Kolls JK. Regulation of dendritic cell function by vitamin D. *Nutrients* 2015;7:8127–51.
- Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The Impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One* 2015;10:e0141770.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S–6S.
- Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD000227.
- Ghazal N, Al-Shaar L, Maalouf J, et al. Persistent effect of vitamin D supplementation on musculoskeletal parameters in adolescents one year after trial completion. *Bone Miner Res* 2016. doi: 10.1002/jbmr.2802.
- Gandini S, Boniol M, Haukka J, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011;128:1414–24.
- Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775–82.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–11.
- Pilz S, Gaksch M, O'Hartaigh B, Tomaschitz A, März W. The role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease: where do we stand in 2013? *Arch Toxicol* 2013;87:2083–103.
- Zhang Y, Leung DY, Richers BN, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012;188:2127–35.
- Jamka M, Woźniwicz M, Walkowiak J, Bogdański P, Jeszka J, Stelmach-Mardas M. The effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in obese and overweight subjects: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Nutr* 2015;PMID:26538075.
- Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:341–9.
- Gangwar AK, Rawat A, Tiwari S, Tiwari SC, Narayan J, Tiwari S. Role of vitamin-D in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Indian J Physiol Pharmacol* 2015;59:94–9.
- Anweiler C, Dursun E, Féron F, et al. Vitamin D and cognition in older adults: updated international recommendations. *J Intern Med* 2015;277:45–57.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.
- Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59–64.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832–8.
- Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1569–74.
- Berge T, Leikfoss IS, Brorson IS, et al. The multiple sclerosis susceptibility genes TAGAP and IL2RA are regulated by vitamin D in CD4+ T cells. *Genes Immun* 2016. doi:10.1038/gene.2015.61.
- Liu WC, Zheng CM, Lu CL, et al. Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2015;450:135–44.
- Kokassaar U, Zilmer M. Vitamiinid. Tallinn: Ajakirjade Kirjastus; 2007.
- Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1132–41.
- Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine. 2010 <http://iom.nationalacademies.org/reports/2010/dietary-reference-intakes-for-calcium-and-vitamin-d.aspx#sthash.QrF7naE.dpuf>
- Zilmer M, Kokassaar U, Lill A. Normaalne söömine. Tallinn: Avita; 2015.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
- Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:277–85.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
- Vitamin D. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#h7>
- Lehtme R. Vitamiin D (25-OH), S, P-Vit D (25-OH). Tartu Ülikooli Kliinikumi Uhendlabor. Muudetud 13.01.15 <http://www.kliinikum.ee/yhendlabor/images/stories/kasiraamat/U-Y/vitamiin%20%20d.pdf>
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18–28.
- Kull M Jr, Kallikorm R, Tamm A, Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health* 2009;9:22. doi: 10.1186/1471-2458-9-22.
- Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, Hinz K, Westphal S, Dierkes J. Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4339–45.
- Logan VF, Gray AR, Peddie MC, Harper MJ, Houghton LA. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr* 2013;109:1082–8.

¹ MSc student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Supervisor: Aune Rehema – Department of Biochemistry, Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Kaarel Kree kaarel.kree@gmail.com

Keywords: vitamin D, hypovitaminosis D

38. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387–91.
39. Derakhshanian H, Shab-Bidar S, Speakman JR, Nadimi H, Djafarian K. Vitamin D and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2015;31:1189–94.
40. Hussin AM, Ashor AW, Schoenmakers I, Hill T, Mathers JC, Siervo M. Effects of vitamin D supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Nutr* 2016. PMID:26848580
41. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015;103:1278–88.e4.
42. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014;18:1–190.
43. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015;31:421–9.
44. Zittermann A, Ernst JB, Birschmann I, Ditttrich M. Effect of vitamin D or activated vitamin D on circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin Chem* 2015;61:1484–94.
45. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.
46. Schwingshackl L, Hoffmann G, Buijsse B, et al. Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a protocol for a systematic review and network meta-analysis of primary prevention trials. *Syst Rev* 2015;4:34.
47. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res* 2007;22 Suppl 2:V64–8.
48. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1132–41.
49. Hesswani C, Noureldin YA, Elkoushy MA, Andonian S. Combined vitamin D and calcium supplementation in vitamin D inadequate patients with urolithiasis: impact on hypercalciuria and de novo stone formation. *Can Urol Assoc J* 2015;9:403–8.

Diureetikumid suurendavad naistel lülisambamurdude riski

Lülisambamurrud on kõige sagedasemad osteoporootilised murrud ning need on seotud märkimisväärselt suuremusega. Tiasiiddiureetikumid on kasutusel hüpertensiooni raviks. Neile on iseloomulik kaltsiumi erituse vähendamine uriiniga ning kaltsiumitasakaalu parandamine, mis omakorda parandab luutihedust lülisambas. Tiasiidid võivad aga põhjustada ka hüponatreemiat ning mitmed hiljutised uuringud näitavad, et hüponatreemia võib olla seotud luumurdude sagedama esinemisega. Lingudiureetikumid suurendavad kaltsiumi eritumist uriiniga, mis võib vähendada luutihedust, kuid hüponatreemiat põhjustavad nad harva.

Prospektiivne kohortuuring tehti eesmärgiga hinnata tiasiidide ja lingudiureetikumide kasutamise seost lülisambalülid murrudega. Uuringus osales 55 780 naist vanuses 55–82 aastat, kellel varem polnud luumurde olnud. Diureetikumide tarvitamist hinnati küsimustike põhjal iga

4 aasta tagant. Uuringusse kaasati luumurrujuhud, mis olid seotud väikese või keskmise traumaga, välja jäeti suure trauma tagajärjel tekkinud luumurrujuhud.

Uuringu 10 aasta pikkusel perioodil, 543 209 inimaasta jooksul, esines 420 luumurdu. 2002. aastal tarvitas 14,8% ning 2012. aastal 19,4% uuritavatest raviks tiasiiddiureetikume. Tiasiididega ravitud inimestel oli suurem kehamassiindeks, väiksem füüsilise aktiivsus ning suurem risk haigestuda hüpertensiooni ja diabeeti võrreldes ravimeid mittetarvitanud isikutega. Leiti, et tiasiidide tarvitamine oli seotud lülisambalüli murru suurenenud riskiga (suhteline risk 1,44). See võib olla tingitud tiasiidide põhjustatud hüponatreemiast. Naatriumi sisalduse vähenemisega vere-serumis kaasneb osteoklastide aktivatsioon, mistõttu suureneb luukoe resorptsioon ilma seda tasakaalustava luukoe moodustumise suurenemiseta. Seega on väikeste vigastuste korral paranemine häiritud, luukoe kvaliteet halveneb ning murru tekkerisk suureneb. Lülisambas on tähtis naatriumi reservuaar organismis

ning mängib olulist rolli naatriumi homeostaasi säilitamises.

2002. aastal tarvitas 2,8% ja 2010. aastal 6,5% uuritavatest raviks lingudiureetikume. Võrreldes lingudiureetikume mittetarvitajatega oli neil suurem kehamassiindeks, nad olid vanemad ja füüsiliselt vähem aktiivsed ning neil oli diabeeti ja hüpertensiooni haigestumise risk suurem. Lingudiureetikumide tarvitamine oli seotud lülisambalüli murru suurenenud riskiga (suhteline risk 1,63). See võib olla tingitud ravimite toimest kaltsiumi eritusele uriiniga. Nimelt toob kaltsiumi eritumise suurenemine kaasa parathormooni sisalduse kasvu plasmas ning seeläbi luutiheduse vähenemise.

Selgus, et nii tiasiiddiureetikumid kui ka lingudiureetikumid on seotud eri mehhanismide kaudu luukoe kvaliteedi halvenemisega. Seetõttu on suurenenud lülisambamurdude tekkerisk.

REFEREERITUD

Paik J, Rosen H, Gordon C, Curhan G. Diuretic use and risk of vertebral fracture in women. *Am J Med* 2016;129:1299–306.