

# Vereseerumi D-vitamiini sisaldus raseduse teisel kolmandikul mõjutab rasedustulemust ja ema tervist

Kristine Roos<sup>1</sup>, Aili Tagoma<sup>1</sup>, Anne Kirss<sup>2</sup>, Raivo Uibo<sup>1</sup>, Kadri Haller-Kikkatalo<sup>1,3</sup>

**Taust.** D-vitamiin mõjutab rohkem kui 200 geeni ekspressiooni, mistõttu on see vitamiin oluline paljudes füsioloogilistes protsessides. Inimene vajab D-vitamiini kogu elu vältel, ent kriitilise tähtsusega on see raseduse ajal. Rasedad naised ja nende vastsündinud moodustavad hüpo-D-vitaminoosi riskirühma ning D-vitamiini puudulikkusest on saanud ülemaailmne probleem.

**Eesmärk.** Analüüsida Eesti naiste rasedusaegset vereseerumi D-vitamiini sisaldust, seda määravaid tegureid ning hinnata D-vitamiini vähese sisalduse mõju ema ning lapse tervisele.

**Meetodid.** Analüüsiti TÜ Kliinikumi naistekliiniku tervete rasedate (n = 118) anamnestilisi ning kliinilisi andmeid raseduse II trimestril ja sünnitusjärgsel perioodil ning andmeid nende vastsündinute loost. Vereseerumi D-vitamiini sisaldus määrati kemoluminestsents-immunomeetodil. Andmete analüüsiks kasutati lineaarset ja logistilist regressioonanalüüsi ning kohandamist seoseid mõjutavatele teguritele.

**Tulemused.** Eesti rasedate D-vitamiini sisaldus seerumis oli keskmiselt 55,0 ± 22,8 nmol/l, jäädes 79,7%-l (95% uv 71,1–86,3) uuritavatest alla referentsväärtuse (75 nmol/l) ning 17,8%-l (95% uv 11,6–26,1) esines D-vitamiini puudulikkus (≤ 30 nmol/l). D-vitamiini väärtused vereseerumis sõltusid kalendrikuust ja naise raseduseelsest kehamassiindeksist. Rasedusaegne D-vitamiini vähene sisaldus oli seotud suurema rasedusaegse kaaluibega, vajadusega sekkuda sünnitusse, makrosoomse lapse sünniga, lapse kehvema Apgar-hindega, lapse sünnijärgse kohanemiskasutusega ning ema rasedusjärgse arteriaalse vererõhu kätevahelise erinevusega üle 10 mm Hg.

**Järeldused.** D-vitamiini väike sisaldus on Eesti rasedate naiste hulgas sage ning selle peamiseks riskiteguriteks on raseduse kandmine vähese päikeseintensiivsusega kalendrikuudel ning raseduseelne rasvumine. D-vitamiini väike sisaldus mõjutab ebasoodsalt raseduse kulgu ning ema ja lapse tervisenäitajaid. Eestis suvekuudel talletatud D-vitamiini varud ei ole talviseks perioodiks piisavad. Lähtudes sellest, soovime määrata vereseerumi D-vitamiini sisaldust hüpo-D-vitaminoosi riskirühmal ehk rasedatel naistel ning vajaduse korral seda toidulisanditena juurde manustada. Kirjanduse andmetele tuginedes näeme vajadust suurendada D-vitamiini profülaktilist doosi päevas 70–80 IU/kg.

D-vitamiin on rasvlahustuv sekosteroidhormoon, mille nimetus tuleneb ladinakeelsest sõnast *seco*, mis tähendab „lõikama“ ja tähistab D-vitamiini biosünteesi steroidstruktuuriga eellasmolekulist. D-vitamiini süntees leiab aset fotokeemiliselt ultraviolettkiirguse B (UVB) toimel naha epidermise kahes alumises kihis. Nahale mõjuva UVB

intensiivsus sõltub paljudest teguritest, mida võib kokku võtta kolme rühma: 1) päikesekiirte langemisnurk, mis sõltub geograafilisest laiuskraadist ja aastaajast; 2) valguskiirguse levimise tingimused, mida mõjutavad õhusaaste, osoonikihi paksus, naha pigmentatsioon, inimese vanus ning päikeseblokaatorite kasutus; ja 3) päike-

Eesti Arst 2017; 96(2):81–91

Saabunud toimetusse: 07.01.2016  
Avaldamiseks vastu võetud: 27.09.2016  
Avaldatud internetis: 27.02.2017

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi immunoloogia osakond,

<sup>2</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik,

<sup>3</sup> Tartu Ülikooli naistekliinik

Kirjavahetajaautor:  
Kadri Haller-Kikkatalo  
kadri.haller-kikkatalo@ut.ee

**Võtmesõnad:**  
D-vitamiin ja selle metabolism, rasedus, D-vitamiini adekvaatne tase

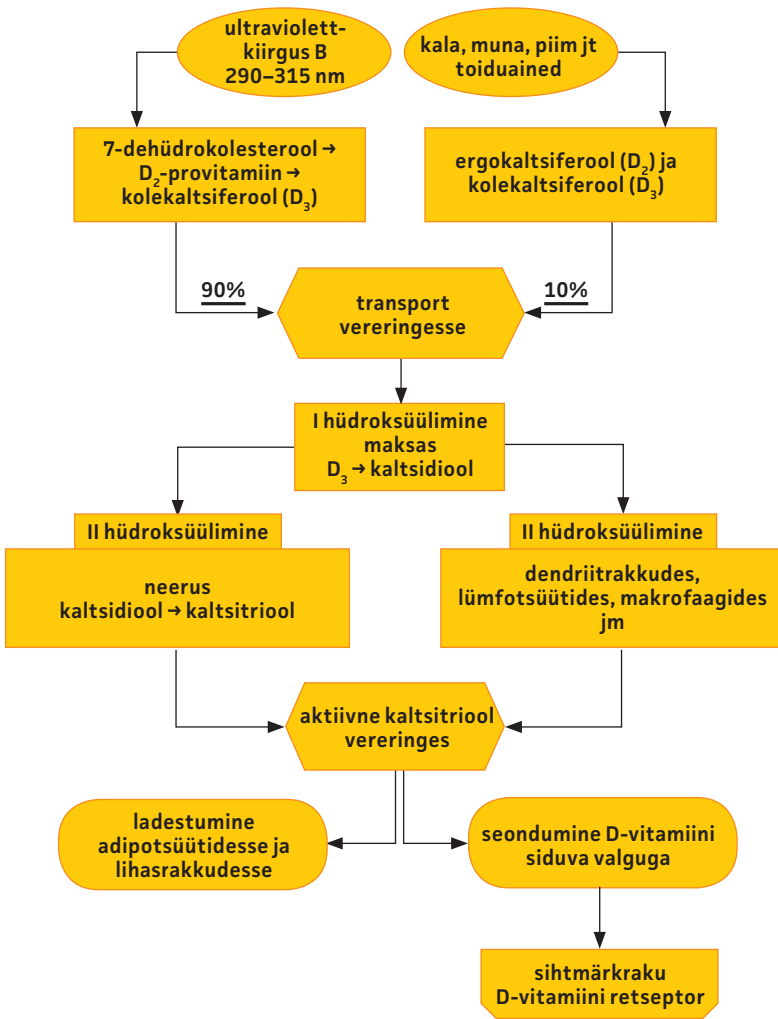
sevalguse käes viibitud aeg. Saadud UVBst enamik neeldub epidermise pealmistes kihtides ning olulistesse sünteesikihtidesse jõuab vaid kuni 20% nahapinnale langenud päikesekiirgusest (1). Valdav osa vajaminevast D-vitamiinist saadakse siiski

päikesevalguse käes viibides ning toiduga manustatud D-vitamiin moodustab kuni 10% inimese kogu D-vitamiini hulgast (2). Selle vitamiini üledoosi ei ole võimalik tekitada, kuna üleliigne aktiivne D-vitamiin kas lagundatakse või salvestatakse rasvkoesse (3).

Mitteaktiivsed D-vitamiini ühendid toimetatakse vereringest maksa, misjärel need transporditakse neerudesse, kus ensüümi  $1\alpha$ -hüdroksülaasi toimel toodetakse D-vitamiini aktiivne vorm (vt joonis 1). D-vitamiini sünteesirajas osalevates geenides on tuvastatud mitmeid variatsioone, mis mõjutavad D-vitamiini aktiivse vormi funktsiooni ja sisaldust vereseerumis (4).

D-vitamiini vajab inimene kogu oma eluaja vältel, ent eriti määrava tähtsusega on see naise raseduse ajal. Loote skeleti arengu tõttu suureneb üha enam naise organismis kaltsiumi vajadus, mistõttu on rasedad naised ning nende vastsündinud hüpo-D-vitaminoosi riskirühmas (5).

Bioloogilise toime saavutamiseks seostub D-vitamiin spetsiifiliselt oma retseptoriga ning reguleerib sellega enam kui 200 geeni ekspressiooni aktiivsust kogu genoomis, mõjutades seeläbi paljusid rakkude funktsioone (1). Seetõttu on D-vitamiinil palju olulisi ülesandeid: D-vitamiin reguleerib luu mineraliseerumist ja ainevahetust (1), neurogene arengut ja dopamiini sünteesi ajus (6) ning põletikureaktsioone. Nimelt mõjutab D-vitamiin antioksidantset süsteemi ja põletikuliste tsütokiinide produktsiooni, osaledes seeläbi loote implantatsiooni regulatsioonis (7) ning immuuntolerantsuse tekkes (4) (vt tabel 1). Seega on ootuspärane, et (auto)immuun- ja südame-versoonkonnahaiguste esinemissagedus maailmakaardil jaotub vastupidi päikesekiirguse intensiiv-



Joonis 1. D-vitamiini metabolism.

Tabel 1. D-vitamiini sisaldusega seotud mõisted ja nendega kaasnevad tervisehäired

D-vitamiini tase seerumis, nmol/l	Nimetus	Kaasnev tervisehäire
≥ 75	Referentstase, tervislik tase	Tervisehäire puudub (36). Üle selle väärtuse saavutatakse organismis väikseim parathormooni sisaldus (37)
50–75	Madal ehk alanenud tase (hüpo-D-vitaminoos)	Tagatud on luukoe normaalne ainevahetus, kuid parathormooni sisaldus on suurenenud (37). Väheneb kaltsiumi imendumine ja luutihedus (36)
≤ 50	Ebapiisav tase	Häirub luukoe ainevahetus (37). Suureneb risk naisepoolse viljatuse, 1. tüüpi diabeedi, hulgiskleroosi, reumatoidartriidi ja kardiovaskulaarsete haiguste tekkeks (1, 38, 39)
≤ 30	Puudulik tase (D-vitamiini avitaminoos)	Suureneb lastel rahhiidi ja täiskasvanutel osteomalaatsia ning luumurdude tekke oht (1). Lisaks suureneb kõrgvererõhktove, infektsioosete haiguste, allergiate, neurodegeneratiivsete haiguste ja mitmete kasvajate tekke oht (13, 39, 40)

susele ning vere D-vitamiini sisaldusele eri populatsioonides (1).

Kliinilises praktikas määratakse maksas hüdrolüüsitud D-vitamiini vormi, mille alusel prognoositakse neerudest pärineva ning D-vitamiini aktiivse vormi sisaldust veres (1). Siinjuures on olulised D-vitamiini vereseerumi läviväärtused 75, 50 ja 30 nmol/l (vt tabel 1).

Senini on D-vitamiini taset uurinud juhuslikkuse printsiibil valitud Eesti täiskasvanute rühmas Kull ja kaasautorid (8), kuid puuduvad andmed, kuidas D-vitamiini sisaldus on seotud raseduse kuluga. Seepärast oli käesoleva töö eesmärk määrata Eesti naiste vereseerumi D-vitamiini sisaldust raseduse ajal ning hinnata vastavalt väikse, ebapiisava ja puuduliku D-vitamiini sisalduse levimust nende rasedate hulgas. Lisaks soovisime leida rasedusaegset D-vitamiini sisaldust mõjutavaid parameetreid ning hinnata D-vitamiini väikse sisalduse seost rasedus- ja sünnitustulemustega.

## MATERJAL JA METOODIKA

Uuringusse värvati ämmaemanda poolt 118 naist, kes suunati TÜ Kliinikumi naistekliinikus ajavahemikul 2013–2015 raseduse teisel kolmandikul glükoositaluvuse testile (GTT). Uuringusse arvamise kriteeriumiteks olid üksikrasedus ning GTT negatiivne tulemus: rasedusdiabeedi mitteasinemine. Uuritavate ütluste ja sünnitusloo ning vastsündinu kaardi andmete põhjal täideti küsimustik kahel korral:

- 1) uuringusse astumisel küsiti antropomeetrilisi andmeid enne rasedust ning krooniliste haiguste ja günekoloogilist anamneesi. Seejärel teostati GTT ja võeti vereproov D-vitamiini sisalduse määramiseks ning
- 2) sünnitusjärgsel perioodil võeti uuritavalt raseduse ja sünnituse kulu anamnees ning küsiti sündinud lapse andmeid.

Kõikidelt uuritavatel võeti kirjalik teadlik nõusolek enne uuringusse astumist. Uuringu tegemiseks andis loa Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee (229/M-16, 23.09.2013) ja uuringu kinnitas TÜ Kliinikumi eetikakomitee.

Vereseerumi D-vitamiini väärtus määrati kemoluminestsents-immuunmeetodil TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise keemia ja laboratoorse hematoloogia osakonnas ning see kajastab veres leiduvate kolekalsiferooli ja ergokalsiferooli summaarset

kontsentratsiooni. D-vitamiini sisaldus 75 nmol/l võeti referentspiiriks.

Andmete statistiline analüüs tehti R3.2.0 keelekeskkonnas (Free Software Foundation). Andmete analüüsiks kasutati lineaarset ja logistilist regressioonanalüüsi ning kohandamist seoseid mõjutavatele teguritele. Lineaarses regressioonis hinnati D-vitamiini sisalduse keskväärtusi ning logistilises regressioonis võrreldi uuritavate isikute proportsioone vere D-vitamiini väiksema ja suurema sisaldusega isikute rühmades. Konkreetsed mudelid on kirjeldatud iga tulemuse juures. Statistilise võimsuse arvutamiseks kasutati PS programmi (PS Power and Sample Size Calculations, vabataarkvara, versioon 3.1.2, 2015).

## TULEMUSED

### D-vitamiini sisaldus raseduse teisel kolmandikul

Tabelis 2 on esitatud uuringus osalenute anamnestilised andmed ning vereanalüüsi tulemused raseduse II trimestri ja sünnitusjärgse visiidi seisuga. Rasedusaegne D-vitamiini sisaldus seerumis oli keskmiselt  $55,0 \pm 22,8$  nmol/l, jäädes 79,7%-l (95% uv 71,1–86,3) uuritavatest referentsväärtusest väiksemaks, milleks TÜ Kliinikumi ühendlabori järgi on 75 nmol/l (D-vitamiini madal tase). Ebapiisav D-vitamiini hulk (D-vitamiini väärtus  $\leq 50$  nmol/l) mõõdeti 26,3%-l (95% uv 18,8–35,3) rasedatest ning 17,8% (95% uv 11,6–26,1) uuritavatest kannatasid aga D-vitamiini vaeguse ( $\leq 30$  nmol/l) käes. Mitte ükski uuritavatest naistest ei andnud teada, et ta oleks raseduse ajal juurde manustanud suu kaudu D-vitamiini.

### D-vitamiini sisaldust mõjutavad tegurid

Rasedusaegsele kaaluibele ning lapse soole kohandatud logistiline ja lineaarne regressioonanalüüs näitasid, et D-vitamiini sisaldus vereseerumis sõltus kalendrikuust, mil analüüs tehti (vt joonis 2) ning naise raseduseelsest kehamassiindeksist. Nimelt vähenes alates maikuust veres D-vitamiini vähese sisalduse ( $< 75$  nmol/l) risk, olles statistiliselt oluline augustikuus (kohandatud šansside suhe (OR) = 0,05; 95% uv 0,01–0,52), mil D-vitamiini sisaldus oli keskmiselt 26,3 nmol/l võrra suurem jaanuarikuu vastavast näitajast (kohandatud  $r = 26,31$ ;  $p = 0,008$ ). Juunis-juulis osales

**Tabel 2.** Uuritavate kirjeldus

Tunnus	Väärtus <sup>1</sup>
<b>Raseduse anamnees</b>	
Raseduse kestus uuringu alguses (nädalat + päeva)	26 + 2 ± 1 + 4
Vanus uuringusse tuleku hetkel (a)	30,7 ± 5,46
Raseduseelne kehamassiindeks (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 4,76
Alakaal (< 19 kg/m <sup>2</sup> )	5,1% (95% uv 2,1–11,2)
Normaalkaal (19–24 kg/m <sup>2</sup> )	44,1% (95% uv 35,0–53,5)
Ülekaal (25–29 kg/m <sup>2</sup> )	31,4% (95% uv 23,3–40,6)
Adipoosus (30–100 kg/m <sup>2</sup> )	19,5% (95% uv 13,0–28,0)
<b>Uuringu alguse aeg</b>	
Detsember kuni veebruar (n = 33)	28,0% (95% uv 20,3–37,1)
Märts kuni mai (n = 25)	21,2% (95% uv 14,4–29,9)
Juuni kuni august (n = 29)	24,6% (95% uv 17,3–33,5)
September kuni november (n = 31)	26,3% (95% uv 18,8–35,3)
<b>Varasemad sünnitused</b>	
Puudusid ehk esmane oodatav sünnitus	42,4% (95% uv 33,4–51,8)
Korduvsünnitaja	57,6% (95% uv 48,2–66,6)
<b>Enam kroonilised haigused</b>	
Puudusid (n = 74)	62,7% (95% uv 53,3–71,3)
(Auto)immuunhaigused (n = 11) <sup>2</sup>	9,3% (95% uv 4,5–16,4)
Hüpertensioon (n = 0)	0%
Neeruhaigus (n = 0)	0%
Südamehaigus (n = 7) <sup>3</sup>	5,9% (95% uv 2,6–12,3)
Viljatus (n = 8)	6,8% (95% uv 3,2–13,3)
Muud haigused (n = 17) <sup>4</sup>	14,4% (95% uv 8,7–22,4)
Vererõhu väärtuse tõus > 140/90 mm Hg uuringu alguses (n = 14)	11,9% (95% uv 6,9–19,4)
Süstoolse vererõhu kätevaheline erinevus > 10 mm Hg uuringu alguses (n = 31)	26,3% (95% uv 18,8–35,3)
<b>Vereanalüüs raseduse kestuse 23 + 4 ± 3 + 2 juures</b>	
Hemoglobiin (g/l)	119,2 ± 8,75
Leukotsüütide hulk (x 10 <sup>9</sup> /l)	9,0 ± 1,99
<b>Vereanalüüs uuringu alguses ehk raseduse kestuse 26 + 2 ± 1 + 4 juures</b>	
Paastuglühkoos (mmol/l)	4,4 ± 0,29
C-peptiid (nmol/l)	0,7 ± 0,23
Üle referentsväärtuse (> 1,47 nmol/l) (n = 2)	1,7% (95% uv 0,3–6,6)
Alla referentsväärtuse (< 0,37nmol/l) (n = 2)	1,7% (95% uv 0,3–6,6)
C-reaktiivne valk (mg/l)	3,7 ± 2,6
D-vitamiin (nmol/l)	55,0 ± 22,8
Alla referentsväärtuse ehk ≤ 75 nmol/l <sup>5</sup> (n = 94)	79,7% (95% uv 71,1–86,3)
D-vitamiini puudulikkus ehk ≤ 30 nmol/l <sup>6</sup> (n = 21)	17,8% (95% uv 11,6–26,1)
Foolhappe kontsentratsioon (nmol/l)	24,82 ± 11,63
Referentsvahemikus (10,4–42,4nmol/l <sup>5</sup> (n = 99))	83,9% (95% uv 75,7–89,8)
Alla referentsväärtuse (n = 8)	6,8% (95% uv 3,2–13,3)
Üle referentsväärtuse (n = 10)	8,5% (95% uv 4,4–15,4)
Raseduseaegne kaaluiv (kg)	15,9 ± 7,0
Rasedusaegsed komplikatsioonid <sup>7</sup> (n = 30)	25,4% (95% uv 18,1–34,4)

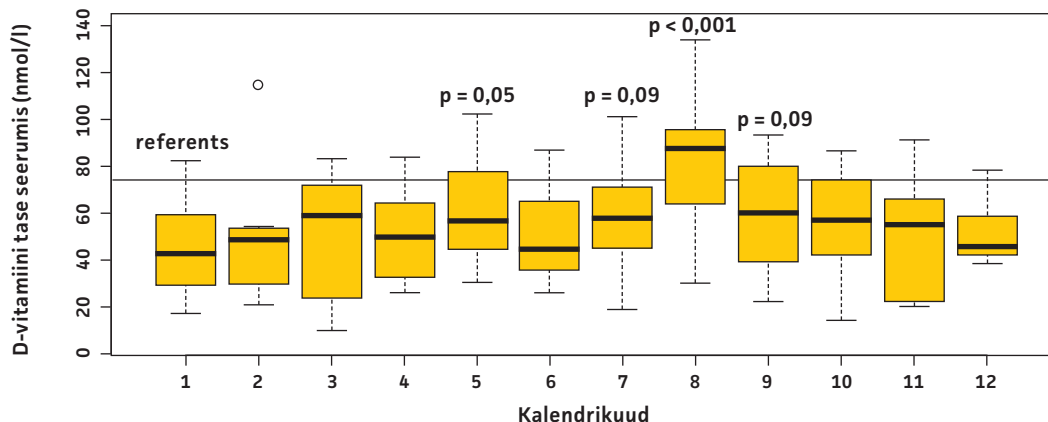
Tunnus	Väärtus <sup>1</sup>
<b>Sünnituse anamnees</b>	
Raseduse kestus sünnitusel (nädalat + päeva)	39 + 6 ± 1 + 4
Sünnituse viis	
Loomulik sünnitus (n = 89)	75,4% (95% uv 66,5–82,7)
Sekkitud vaakumekstraktsiooniga (n = 4)	3,4% (95% uv 1,1–9,0)
Sündinud plaanilise keisrilõike teel (n = 14)	11,9% (95% uv 6,9–19,4)
Sündinud erakorralise keisrilõike teel (n = 11)	9,3% (95% uv 4,5–16,4)
Sündinud lapse sugu	
Poeglapsi (n = 68)	57,6% (95% uv 48,2–66,6)
Tütarlapsi (n = 50)	42,4% (95% uv 33,4–51,8)
Apgari hinne	
1. eluminutil ≤ 7 (n = 16)	13,6% (95% uv 8,2–21,4)
5. eluminutil ≤ 7 (n = 7)	5,9% (95% uv 2,6–12,3)
Lapse diagnoosid	
Terve (n = 86)	72,9% (95% uv 63,8–80,5)
Makrosoomia, hüpoglükeemia jt kohanemishäired (n = 12)	10,2% (95% uv 5,6–17,4)
Muud diagnoosid <sup>8</sup> (n = 19)	16,1% (95% uv 10,2–24,3)
<b>Sünnitusjärgse perioodi anamnees</b>	
Aeg sünnitusest (kuud)	2,4 ± 1,67
Imetamine uuringu lõppedes	
Imetas (n = 99)	83,9% (95% uv 75,7–89,8)
Ei imetanud (n = 19)	16,1% (95% uv 10,2–24,3)
Vererõhu väärtuse tõus >140/90 mm Hg (n = 8)	6,8% (95% uv 3,2–13,3)
Süstoolse vererõhu kätevaheline erinevus >10 mm Hg (n = 36)	30,5% (95% uv 22,5–39,8)
<b>Vereanalüüs uuringu lõpus ehk 2,4 ± 1,67 kuud pärast sünnitust</b>	
Paastuglukoos (mmol/l)	4,8 ± 0,62
Kolesterool (mmol/l)	5,2 ± 0,92
HDL-kolesterool (mmol/l)	1,8 ± 0,47
LDL-kolesterool (mmol/l)	3,2 ± 0,86
Triglütseriidid (mmol/l)	0,9 ± 0,45

<sup>1</sup> Parameetrilised tunnused on esitatud keskvaartuste ± standardhälvena, mitteparameetrilised protsentides koos 95% usaldusvahemikuga (uv). <sup>2</sup> (Auto)Immuunhaiguste hulgas esinesid autoimmuunne türeoidiit, reuma, trombotsütopeenia, sarkoidoos, bronhiaalastma, gluteenitalumatus ning endometrioos. <sup>3</sup> Südamehaiguste alla arvati kardiomüopaatiad, põetud müokardiit, südame rütmihäired, hüpertensioon. <sup>4</sup> Muude haigustena esines epilepsiat, laktoositalumatust, polütsüstiliste ovaariumide sündroomi, adipoosust, migreeni ning magediabeeti. <sup>5</sup> TÜ Kliinikumi ühendlabori referentsväärtus. <sup>6</sup> D-vitamiini puudulikkus veres (13, 39). <sup>7</sup> Rasedusaegsete komplikatsioonide all registreeriti raseduse ähvardava katkemise, ähvardava enneaegse sünnituse, preeklampsia ja/või rasedusaegse hüpertensiooni esinemist. <sup>8</sup> Muud lapse sünnihetke diagnoosid sisaldasid infektsioone, hüperbilirubineemiat, reesuskonflikti, hüpotroofiat, enneaegsust ja hüpoksiat.

uuringus väga vähe uuritavaid, mistõttu ei pruugi siis esitatud andmed kajastada nende kuude tegelikku D-vitamiini sisaldust. Hüpo-D-vitaminoosi suurimaks riskiteguriks oli raseduseelne adipoosus (kohandatud OR = 15,68; 95% uv 1,80–136,39 võrreldes raseduseelset normaalkaaluliste rasedatega), olles seotud keskmiselt 13,9 nmol/l väiksema D-vitamiini sisaldusega raseduse ajal, kui

sedal on normaalkaalus rasestunud naiste D-vitamiini sisaldus seerumis (kohandatud  $r = -13,94$ ;  $p = 0,032$ ).

Edasine seoste analüüs toimus regressioonmudelite abil, mis olid kohandatud D-vitamiini sisaldust mõjutavatele teguritele nagu kalendrikuule ja raseduseelse kehmassiindeksile, kui ei ole öeldud teisiti.



**Joonis 2.** Vereseerumi D-vitamiini sisaldus raseduse II trimestril sõltuvalt kalendrikuust. D-vitamiini väärtus on esitatud karp-vurrud-diagrammina ja iga kuu keskmist D-vitamiini väärtust on võrreldud lineaarse regressiooniga D-vitamiini jaanuarikuise keskmise sisalduse suhtes. Vertikaalne joon tähistab TÜ Kliinikumi ühendlabori D-vitamiini referentsväärtust vereseerumis (75 nmol/l).

### D-vitamiini väike sisaldus vereseerumis ning seos rasedus- ja sünnitustulemustega

D-vitamiini väike sisaldus vereseerumis oli seotud suurema riskiga lõpetada sünnitus kas vaakumekstraktsiooni või keisrilõike teel (kohandatud OR = 15,24; 95% uv 1,49–156,46). Naistel, kelle sünnitusprotsess kulges sekkumisega, oli raseduse II trimestril D-vitamiini sisaldus keskmiselt 16,78 nmol/l võrra väiksem kui loomulikult oma lapse sünnitanud naistel (kohandatud  $r = -16,78$ ;  $p = 0,002$ ). Lisaks hüpo-D-vitaminoosile suurendas raseduseelne adipoosus sünnitusse sekkumise tõenäosust 5 korda (kohandatud OR = 5,01; 95% uv 1,22–20,54).

Naistel, kellel sündis laps 5. eluminuti Apgari hindega  $\leq 7$  või kellel diagnoositi sünni järel looteas esinenud süsivesikute ainevahetushäirele iseloomulikke tunnuseid (makrosoomia, hüpoglükeemia jt kohanimishäired), oli rasedusaegne D-vitamiini sisaldus vastavalt 22,71 nmol/l (5. min Apgarile kohandatud lineaarne regressioon,  $p = 0,028$ ) ja 19,84 nmol/l (vastsündinu diagnoosile kohandatud lineaarne regressioon,  $p = 0,013$ ) võrra väiksem kui uuritavatel, kelle vastsündinul oli vastavalt kas 5. minuti Apgar  $> 7$  või kes tunnistati terveks. Lisaks oli väiksem D-vitamiini sisaldus seotud makrosoomse lapse sünniga. Kalendrikuule, raseduseelsele kehamassiindeksile ja II trimestri C-peptiidi väärtusele kohandatud lineaarne regressioon näitas, et makrosoomse vastsündinu emadel oli raseduse

ajal D-vitamiini sisaldus olnud keskmiselt 25,67 nmol/l võrra väiksem (kohandatud  $r = -25,67$ ;  $p = 0,005$ ) kui normaalkaalulise või alakaalulise lapse sünnitanud emadel.

Naistel, kellel sünnitusjärgne vereseerumi foolhappe sisaldus ületas referentsväärtust, oli ka rasedusaegne D-vitamiini sisaldus keskmiselt 25,63 nmol/l suurem (kohandatud lineaarne regressioon,  $r = 25,63$ ;  $p = 0,001$ ) võrreldes vereseerumi normaalse folaadisisaldusega naistega.

Rasedusaegne hüpo-D-vitaminoos oli seotud 3,47 kg võrra suurema kaaluiibega raseduse ajal (kohandatud  $r = 3,47$ ;  $p = 0,030$ ) ja seda sõltumata teistest kaaluuivet mõjutavatest parameetritest. Rasedusaegset kaaluuivet mõjutasid veel 1) raseduseelne adipoosus, millega seostus väiksem kaaluuive võrrelduna normaalkaalus naiste rasedusaegse kaalu suurenemisega (kohandatud  $r = -8,85$ ;  $p < 0,0001$ ); ja 2) C-peptiidi sisalduse rasedusaegne suurenemine (väärtused  $> 1,47$  nmol/l), mis oli seotud 10,78 kg suurema kaaluiibega (kohandatud  $r = 10,78$ ;  $p = 0,027$ ) võrreldes rasedatega, kelle C-peptiidi väärtus oli referentsvahemikus.

D-vitamiini vähenenud sisaldus vereseerumis raseduse ajal oli sünnitusjärgse üle 10 mm Hg arteriaalse vererõhu kätevahelise erinevuse riskitegur (logistiline regressioon kohandatud kalendrikuule, raseduseelsele kehamassiindeksile, naise vanusele ja sünnitusjärgse perioodi kestusele, OR = 4,64; 95% uv 1,12–19,29). Samas ei mõjutanud D-vitamiini väike sisaldus



vererõhu erinevust raseduse ajal, mis oli siis seotud naise vanusega (OR = 1,09; 95% uv 1,00–1,19). Teised tabelis 2 esitatud parameetrid ei olnud uuritud valimis oluliselt seotud seerumi D-vitamiini tasemega.

Uuringu statistiline võimsus oli 38,5%, mistõttu ei võimaldanud uuritud valim tõestada väiksemaid seoseid.

## ARUTELU

Uurimus annab ülevaate Eesti naiste rasedusaegsest vereseerumi D-vitamiini sisaldusest, mis pea 80%-l juhtudest jäi väiksemaks, kui labori referentsväärtus ette näeb. Nagu oodatud, leidsime, et D-vitamiini sisaldus raseda vereseerumis sõltub aastaajast, samuti naise kehamassiindeksist enne rasedust. Rasedusaegne D-vitamiini väike sisaldus on seotud mitmete ebasoovitavate rasedustulemustega ja ema tervisenäitajatega.

Esiteks näitasime, et rasedusaegne vereseerumi D-vitamiini sisaldus Eesti naistel jääb keskmiselt alla labori referentsväärtuse ja vaid 20,3%-l rasedatest ületab see 75 nmol/l. Seega on 80%-l uuritavatest vereseerumis D-vitamiini sisaldus liiga väike ja see on võrreldav hüpo-D-vitamiinose levimusega Eesti üldrahvastikus (8) ning Põhja-Ameerikas mustanahaliste rasedate hulgas, kuid sagedam Põhja-Ameerika valge rassi rasedatest naistest, kelle hulgas hüpo-D-vitamiinose esinemissagedus jäi alla 50% (9). Vereseerumi D-vitamiini väärtused suurenevad raseduse jooksul, mitmekordistudes võrreldes D-vitamiini raseduseelse väärtusega (10). Bioaktiivse D-vitamiini sünteesiks vajaliku ensüümi 1 $\alpha$ -hüdroksülaasi esineb raseda naise neerukoos, aga ka platsentas, emaka limaskestas ning loote neerudes (11). Seega võib arvata, et D-vitamiini puudulikkus mitterasedate naiste hulgas ja üldrahvastikus on veelgi ulatuslikum probleem. Üldiselt on D-vitamiini vähenenud sisaldus levinud kõikjal Euroopas, kus päikesevalguse intensiivsus on väike (1). Sõltuvalt päikesekiirguse intensiivsusest suudaksid aasta ringi stabiilselt üle 75 nmol/l D-vitamiini taset veres hoida vaid ekvaatori läheduses elavad inimesed (12), kuid ka sealsetes populatsioonides esineb D-vitamiini vajalikust väiksemat sisaldust 30–50%-l inimestest (1). Piisava päikesekiirgusega piirkondades põhjustavad vereseerumi D-vitamiini sisalduse vähesust põhiliselt käitumuslikud ja religioossed põhjused,

näiteks päikeseblokaatorite kasutus või keha katmine pikkade üleriieetega.

TÜ Kliinikumi ühendlabor peab D-vitamiini sisaldust üle 75 nmol/l referentsväärtuseks. Lisaks sellele eristab Ameerika Ühendriikide meditsiiniinstituut oma raporti kohaselt D-vitamiini sisaldust alla 50 nmol/l, mil suureneb oluliselt luude demineraliseerumise risk (13). 44,1%-l rasedatest oli D-vitamiini sisaldus veres ebapiisav. Sõltuvalt populatsioonist esineb ebapiisavat D-vitamiini sisaldust erinevalt: alates 32%-st tervislike eluviisidega haiglapersonalist, kes tarbisid palju kala ja piimatooteid ning manustasid D-vitamiini toidulisandina, kuni 100%-ni Ameerika ja Euroopa riikide vanurite hulgas (1). Rasedate naiste kohta on kirjandusandmeid Somaalia immigrantidest Rootsis, kus ebapiisav D-vitamiini sisaldus vereseerumis esines koguni 100%-l, linnas elavatest jaapanlastest 89%-l, brittidest 49,5%-l ja Lääne-Kanada naistest 24%-l (10). Kokkuvõtvalt arvatakse, et ebapiisav D-vitamiini sisaldus ( $\leq$  50 nmol/l) või lausa puudulikkus ( $\leq$  30 nmol/l) esineb rohkem kui ühel miljardil inimesel üle maailma (1).

Siinkohal esitatud vereseerumi D-vitamiini väikse sisalduse levimust ei saa otseselt üle kanda kõikidele rasedatele naistele. Põhjuseks on asjaolu, et uuringus osalesid vaid need rasedad, kes suunati GTTd tegema, ning neist omakorda alagrupp, kellel raseduse II trimestriks ei olnud välja kujunenud kliiniliselt avalduv rasedusdiabeet. Paraku ei saa uuringu sellise ülesehituse korral oletada, kas vere väikse D-vitamiini-sisalduse esinemise tõeline sagedus Eesti rasedate naiste hulgas üldiselt on siin mõõdetud sagedusest suurem või hoopis väiksem.

D-vitamiini puudulikkust seostatakse naisepoolse viljatusega (17), enneaegse sünnitamise ja rasedusdiabeedi tekkega (23). Meie uuringust selgus, et lausa 17,8%-l rasedatel, kes ei põdenud rasedusdiabeeti, oli siiski D-vitamiini sisaldus vereseerumis väiksem kui 30 nmol/l. Põhja-Soomes korraldatud uuring näitas, et varakevadel sündinud imikutest esines 50–70%-l tõsine D-vitamiini puudus (sisaldus alla 12,5 nmol/l) (14). Samas esines alla 30 nmol/l D-vitamiini sisaldust vaid 7%-l USA rasedatest ja imetavatest naistest või 6,2%-l mehhiklastest (10, 15), viidates jällegi D-vitamiini sisalduse sõltuvusele päikese intensiivsusest. Sarnaselt leidsime, et Eesti

rasedatel naistel sõltub D-vitamiini sisaldus vereseerumis aastaajast, olles suurim suve lõpus. Paraku oli personali suvepuhkuste ajal juunis-juulis raskendatud uuringu tegemine ning lisaks on uuringu statistiline võimsus madal, mistõttu ei ole välistatud, et D-vitamiini sisaldus võib olla oluliselt suurenenud juba enne augustikuu saabumist. Kuna ligi 90% vajaminevast vitamiinist sünteesib organism päikesevalgusest (2), saavutab inimene 60.–70. laiuskraadidel ehk põhjapoolkeral alates Eestist Skandinaavia poolsaare tipuni seerumi D-vitamiini adekvaatse sisalduse, viibides suvekuudel päikese käes katmata näo ja käsivartega umbes 5 minutit 2–3 korral nädalas (16). Samas on päikeseintensiivsus oktoobrist märtsini liiga vähene, et saaks toimuda juurdesüntees, ning suvel talletatud D-vitamiini varud ei ole piisavad, et tagada optimaalne sisaldus talviseks perioodiks (14). Meie laiuskraadidel on vaja täiendavalt tarbida D-vitamiini toiduga või toidulisanditena. Meie uuringu tulemused näitavad, et normipärane D-vitamiini sisaldus esines koos suure folaadisisaldusega veres, viidates terviseteadlikumale toitumisele, sh toidulisandite manustamisele nende isikute poolt. Meil puuduvad andmed, mis kirjeldaksid meie uuritavate naiste foolhappe või D-vitamiini tarbimist toidulisandina raseduse ajal, kuid valimis ei esinenud ühtegi uuritavat, kes oleks nende toidulisandite tarbimisest küsimustikus teada andnud.

Enim D-vitamiini sisaldavad toiduained on munad ja piim, kuid neist vajaliku D-vitamiini kättesaamiseks tuleks neid tarbida ebareaalselt suures koguses (18). Toidulisandite manustamisel on oluline jälgida nendes sisalduvat D-vitamiini kogust. Ka soovituslik päevadoos 10 µg ei ole meie kliimas piisav, et tagada vereseerumis aasta ringi tervislikuks peetud D-vitamiini sisaldus (19). Selle saavutamiseks peab aga D-vitamiini toidulisanditena juurde tarbima märksa suuremates kogustes, arvestades seejuures ka kehakaalu, täpsemalt rasvkoe hulka (20).

Lisaks aastaajale (8) ja toitumisharjumustele näitasime, et rasedusaegne D-vitamiini sisaldus sõltub naise raseduseelsest kehamassiindeksist, olles adipoosetel väiksem võrreldes normaalkaalulistega. Inimeste naharakkude D-vitamiini sünteesivõime ei sõltu organismi rasvumisprotsendist. Küll aga on D-vitamiin oma rasvlahustuvuse

tõttu salvestatav rasvkoesse, mistõttu esineb adipoosetel indiviididel päikesevõtu järel 57% väiksem vereseerumi D-vitamiini sisaldus võrreldes normaalse kehakaaluga isikutega. Samuti deponeerib rasvkude toiduga saadud D-vitamiini, vähendades viimase sisaldust veres (5). Meie uuringu andmetel oli raseduse II trimestril D-vitamiini sisaldus adipoosetel naistel üle 22% võrra väiksem normaalse kehakaaluga raseda samast väärtusest, kui arvutus kohandada kalendrikuule, lapse soole ja kaaluibe raseduse lõpuks.

Siinjuures on oluline märkida, et lisaks päikesekiirguse intensiivsusele ja kehamassiindeksile mõjutavad vereseerumi D-vitamiini sisaldust mitmed D-vitamiini sünteesiraja geenides esinevad variatsioonid, mida meie oma uuringus ei määranud. Samas ei ole üksiku geenivariatsiooni sagedus populatsioonis või selle osakaal D-vitamiini sisaldusele seerumis niivõrd suur, et see seletaks hüpo-D-vitaminoosi laialdast levimust meie uuritavatel. Näiteks on D-vitamiini siduva valgu geeni (*GC*) variatsiooni (*rs4588*) minoorse alleeli homosügootse variandi kandjad populatsioonis harvad ja nende D-vitamiini sisaldus on keskmiselt 12,7 nmol/l väiksem, kui seda on mažoorse alleeli homosügootidel. Samuti on tsütokroom 450 perekonna geeni variatsioonist (*CYP2R1*, *rs10500804*) tingitud vastav maksimaalne võimalik erinevus vaid 7,3 nmol/l seerumi D-vitamiini tases (3).

Väike D-vitamiini sisaldus veres mõjutab ebasoodsalt raseduse kulgu ja sünnitust. Nimelt näitasime, et rasedusaegne D-vitamiini tase alla 75 nmol/l mõjutab sünnituse viisi ehk suurenes võimalus, et sünnitusse oli tarvis sekkuda. Lisaks näitasime, et D-vitamiini väike sisaldus seostus lapse kehvema sünnihindega, suure kasvu ning sünnijärgse perioodi kohanemishäiretega.

D-vitamiin osaleb loote kaltsiumi ainevahetuses, sh skeleti mineralisatsioonis ja loote kasvu regulatsioonis, närvisüsteemi ja kopsude arengus ning immuunsüsteemi küpsemises ja regulatsioonis (4). D-vitamiini puudulikkust on seostatud preeklampsiaga ja rasedusdiabeedi tekkega emal (21).

Hüpo-D-vitaminoos korreleerub insuliiniresistentsusega (22). Näidatud on, et 83%-l rasedusdiabeedi diagnoosiga rasedatest oli veres D-vitamiini sisaldus alla 50 nmol/l (23).



Samas on teada, et rasedusdiabeediga kaasneb suurem risk vastsündinu makrosoomiaks, mis omakorda seostub sünnitraumade esinemise kasvuga ja tingib sünnijärgseid kohanemiskasvusi nagu hüperglükeemia ja hüperbilirubineemia esinemist ning vajadust lapse hingamist kopsude ventilatsiooniga toetada (24). Samuti suureneb risk lõpetada sünnitus keisrilõike teel ning emal hilisema 2. tüüpi diabeedi arengu risk (25). Meie uuringus osalejatel raseduse II trimestriks rasedusdiabeeti tekkinud ei olnud, küll aga oli valdav D-vitamiini puudulikkus.

Lisaks leidsime, et rasedusaegne hüpo-D-vitamiinosis seostus suurema kaaluibega raseduse ajal. See seos on märkimisväärne, kuna naised alla 75 nmol/l D-vitamiini sisaldusega võtsid raseduse ajal kaalus juurde keskmiselt 10 kg enam kui naised, kellel D-vitamiini sisaldus oli normaalne. Seetõttu viitavad meie tulemused koos kirjandusandmetega asjaolule, et rasedusdiabeediga seostatud halvemaid rasedus- ja sünnitus-tulemusi tingib vähemalt osaliselt D-vitamiini väike sisaldus vereseerumis.

Samuti leidsime lisaks kaaluibele, et D-vitamiini väike sisaldus raseduse ajal on seotud sünnitusjärgse arteriaalse-süstoolse vereõhu kätevahelise erinevusega üle 10 mm Hg. D-vitamiini vähene sisaldus (26) ning suurenenud kätevaheline arteriaalse vererõhu erinevus (27) on mõlemad seotud südame- ja veresoontehaiguste suurenenud riskiga (28). Seda peegeldab südamehaiguste esinemissagedus, mis kasvab ekvaatorist kaugemale liikudes. D-vitamiini ebapiisav sisaldus seostub infarkti (29) ja nii perifeersete (30) kui ka südame arterite haiguste (31) sageduse suurenemisega.

D-vitamiini retseptoreid on leitud nii kardiomüotsüütides, veresoonte silelihaskihis kui ka endoteeli rakkudes (32) ning näidatud on, et vereseerumi D-vitamiini ebapiisava sisalduse korral on reniin-angiotensiin-aldesteron-süsteem ülesreguleeritud (33). Nimelt vaigistab D-vitamiin reniini geeni ekspressiooni, mille tulemusel lõõgastuvad veresoone seina silelihased ja alaneb vererõhk (33). Lisaks suurendab D-vitamiini väike sisaldus parathormooni sekretsiooni kõrvalkilpnäärdest, põhjustades sekundaarset hüperparatüroidismi. Viimane on seotud vererõhu suurenemisega ning sellest tulenevate muutustega südame lihaskoes (34). Leitud on, et D-vitamiini lisamine

raviskeemi mõjub vastavatele muutustele pidurdavalt (35).

Kokkuvõtvalt võib väita, et D-vitamiini on Eesti rasedate naiste vereseerumis vähe, selle peamiseks riskiteguriteks on raseduse kandmine vähese päikeseintensiivsusega kalendrikuudel ning raseduseelne adiposus. D-vitamiini sisalduse vähesus aga võib mõjutada ebasoodsalt raseduse kulgu ning ema ja lapse tervisenäitajaid. Oluline on märkida, et väikese statistilise võimsuse tõttu tulid uuringuga välja vaid need parameetrid, mis seostuvad D-vitamiini sisaldusega väga tugevalt. Seetõttu ei saa välistada, et ka teised selles töös hinnatud parameetrid võiksid olla seotud vereseerumi D-vitamiini sisaldusega. Kuna Eesti asub vähese päikeseintensiivsusega laiuskraadil, ei piisa meie rahvastikul aasta ringi vajaliku D-vitamiini koguse saamiseks suvisest päikese käes viibimisest.

Seega peame vajalikuks D-vitamiini sisalduse määramist vereseerumis ebaselge põhjusega eri kaebustega patsientidel, aga eelkõige rasedatel naistel ning vajaduse korral toidulisanditena juurdemanustamist vähemalt sügis-, talve- ja kevadkuudel. Kirjanduse andmetele tuginedes võib väita, et seni aktsepteeritud 10 µg profülaktiline päevaannus D-vitamiini ei ole piisav bioloogilise toime saavutamiseks, mistõttu näeme vajadust suurendada D-vitamiini profülaktilist doosi sõltuvalt kehamassist 70–80 IU/kg (1,75–2 µg/kg) päevas, et tagada seerumi D-vitamiini sisaldus 75–100 nmol/l (20).

Meie uuringu tulemused ja siinkohal esitatud järeldused vajavad täpsustamist, lähtudes D-vitamiini sünteesiraja geeni-variatsioonidest, mille tulemusena võivad vastavaid polümorfisme kandvad inimesed vajada teistest veidi väiksemaid annuseid (ümberarvutatuna oleks see 1,50–1,75 µg/kg päevas (3)) normaalse D-vitamiini säilitamiseks aasta ringi.

#### TÄNUAVALDUS

Autorid on tänulikud ämmaemand Laura Laurenile TÜ Kliinikumi naistekliinikust tema täpsuse ja pühendumuse eest uuritavate anamneesi kogumisel ning vereanalüüside võtmisel. Täname spetsialiste Katrin Pruuli, Kristi Alnekit ja Helis Janson-Tasa Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi immunoloogia osakonnast uuritavate materjali kvaliteetse käsitlemise eest. Uuringut on rahastanud Eesti Teadusagentuur (IUT20-43 ja IUT34-16).

#### AUTORITE HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorite seisukohad, mis on artiklis esitatud, on isiklikud. Autorid kinnitavad, et uuringuga seoses puudub neil huvikonflikt.

<sup>1</sup> Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

<sup>2</sup> Women's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

<sup>3</sup> Chair of Obstetrics and Gynaecology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Kadri Haller-Kikkatalo kadri.haller-kikkatalo@ut.ee

**Keywords:** vitamin D and its metabolism, pregnancy, adequate level of vitamin D

## SUMMARY

### Serum level of vitamin D in the second pregnancy trimester has an impact on pregnancy outcome and maternal health

Kristine Roos<sup>1</sup>, Aili Tagoma<sup>1</sup>, Anne Kirss<sup>2</sup>, Raivo Uibo<sup>1</sup>, Kadri Haller-Kikkatalo<sup>1,3</sup>

**Background.** Vitamin D affects the expression of more than 200 genes and has a major role in several physiological processes. Our body needs vitamin D throughout life, however, it plays an especially crucial role during pregnancy when it affects the health of both the future mother and the newborn. Vitamin D deficiency has become a worldwide problem in recent time.

**Purpose.** To detect vitamin D values in blood serum in Estonian women during pregnancy, to study the factors influencing vitamin D level and to estimate the effect of low vitamin D level on the health of mother and child.

**Methods.** The anamnestic and clinical data of 118 healthy pregnant women, recruited from the Women's Clinic of Tartu University Hospital, were analysed during the second trimester of pregnancy and in the postnatal period. Their serum vitamin D values were determined by the chemoluminescence-immune method. Linear and logistic regression analyses adjusted for confounders were used for statistical analyses.

**Results.** The mean level of serum vitamin D was detected at 55.0 ± 22.8 nmol/l, remaining under the reference value (75 nmol/l) in 79.7 (71.1–86.3)% of the subjects, while 17.8 (11.6–26.1)% of subjects presented with vitamin D deficiency (≤30 nmol/l). The level of serum vitamin D depended on the calendar month and on the woman's body mass index preceding pregnancy. Low gestational levels of vitamin D were associated with greater weight gain during pregnancy, necessity to intervene with labour, birth of a macrosomal child, lower Apgar grade, deficiency of infant's postnatal adaption and postpartum difference in blood pressure between the arms of mother (more than 10 mmHg).

**Conclusions.** Low level of vitamin D is a common problem among Estonian women during pregnancy; being impaired by timing of pregnancy during calendar months with low solar intensity index and adiposity before pregnancy. Low vitamin D level is hazardous to the course of pregnancy and to the future health of mother and child. Since Estonia is located at the latitude of low intensity sunlight, solar exposure during summertime is not sufficient to maintain required vitamin D level for the rest of the year. Therefore, we encourage general practitioners, but most certainly gynaecologists, to determine serum vitamin D level especially in pregnant women and to supplement vitamin D in case of need. However, the data available today strongly recommends the prophylactic dose of vitamin D supplementation to be 70–80 IU/kg per day.

## KIRJANDUS/ REFERENCES

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S–88S.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690–3.
- Azad AK, Bairati I, Qiu X, et al. Genetic sequence variants in vitamin D metabolism pathway genes, serum vitamin D level and outcome in head and neck cancer patients. *Int J Cancer J Int Cancer* 2013;132:2520–7.
- Tamblyn JA, Hewison M, Wagner CL, Bulmer JN, Kilby MD. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *J Endocrinol* 2015;224:R107–21.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21–30.
- Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000;109:30–3.
- Kull M, 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.
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007;137:47–52.
- Urrutia RP, Thorp JM. Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:57–64.
- Turner M, Barre PE, Benjamin A, Goltzman D, Gascon-Barre M. Does the maternal kidney contribute to the increased circulating 1, 25-dihydroxyvitamin D concentrations during pregnancy? *Miner Electrolyte Metab* 1987;14:246–52.
- Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89–90:575–9.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cited 2015 Oct 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>.
- Ala-Houhala M. 25-Hydroxyvitamin D levels during breastfeeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:220–6.
- Dawodu A, Davidson B, Woo JG, et al. Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study. *Nutrients* 2015;7:1081–93.
- Reichrath J. The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:9–16.

17. Pagliardini L, Viganò P, Molgora M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in infertile women referring for assisted reproduction. *Nutrients* 2015;7:9972–84.
18. Välimäki V-V, Löyttyniemi E, Välimäki M. Vitamin D fortification of milk products does not resolve hypovitaminosis D in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:493–7.
19. 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.
20. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obes Silver Spring Md* 2012;20:1444–8.
21. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010;31:1027–34.
22. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185–97.
23. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract* 2010;25:524–7.
24. Fung GPG, Chan LM, Ho YC, To WK, Chan HB, Lao TT. Does gestational diabetes mellitus affect respiratory outcome in late-preterm infants? *Early Hum Dev* 2014;90:527–30.
25. Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Réjou MC, Biaisque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med* 2008;25:58–64.
26. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the united states: Data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159–65.
27. Weinberg J, Gona P, O'Donnell CJ, Jaff MR, Murabito JM. The Systolic blood pressure difference between arms and cardiovascular disease in the framingham heart study. *Am J Med* 2014;127:209–15.
28. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
29. Poole KES, Loveridge N, Barker PJ, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke J Cereb Circ* 2006;37:243–5.
30. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1179–85.
31. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755–60.
32. O'connell TD, Simpson RU. Immunochemical Identification of the 1,25-Dihydroxyvitamin D3receptor Protein in Human Heart. *Cell Biol Int* 1996;20:621–4.
33. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–38.
34. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383–92.
35. Sugden JA, Davies JJ, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008;25:320–5.
36. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2005;16:713–6.
37. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E436–46.
38. Pagliardini L, Viganò P, Molgora M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in infertile women referring for assisted reproduction. *Nutrients* 2015;7:9972–84.
39. Nordic Council of Ministers NC of M. Nordic Nutrition Recommendations 2012. *Nord Nutr Recomm* 2012. 2008;5:1–3.
40. Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52–8.e5.

## LÜHIDALT

### Rauavaegusaneemia on kuulmislanguse kujunemise riskitegur täiskasvanutel

Rauavaegusaneemia on sage tervisehäire, selle diagnoosimise kriteeriumid on vere hemoglobiini- ja ferritiinisalduse väärtus alla soole ja vanusele kohandatud referentsväärtuse. Rauavaegusaneemia on paljusid tervisehäireid soodustav tegur.

USA Pennsylvania ülikooli teadlased uurisid elektrooniliste haiguslugude andmeil rauavaegusaneemia seost kuulmislanguusega 305 339 patsiendil vanuses 21–90 eluaastat. Kogu uurimisrühmas

diagnoositi 1,6%-l uurimislalustest kuulmislanguus (neurosensoorne või keskkõrva kahjustusest põhjustatud või kombineeritud kuulmislanguus). Rauavaegusaneemia esinemissagedus oli 0,7%. Rauavaegusaneemia diagnoositi 1,1%-l neurosensoorse kuulmislanguusega (riskisuhe 1,82) ja 3,4%-l kombineeritud kuulmislanguusega patsientidest (riskisuhe 2,41).

Patogeneetilised mehhanismid, mille kaudu rauavaegusaneemia võib soodustada kuulmislanguust, ei ole täpselt teada. Üheks võimalikuks teguriks peavad autorid *cochlea* isheemiat. *Cochlea* on verevarustuse häirete korral kergesti

kahjustatav, kuna seda varustab verega ainult *arteria labyrinthica*. Aneemia korral on vere hapnikuvarustuse võime oluliselt vähenenud.

Rauavaegusaneemia on enamasti raviga hästi korrigeeritav ning uuringul leitud seos rauavaegusaneemia ja kuulmislanguuse vahel võimaldab varakult alustada ravi, et ära hoida kuulmislanguuse kui inimese elukvaliteeti oluliselt halvendava tüsistuse teke.

### REFEREERITUD

Schieffer KM, Chuang CH, Connor J, et al. Association of iron deficiency anemia with hearing loss in US adults. *JAMA Otolaryngol head Neck Surg* 2016. doi:10.1001/jamaoto.2016.3631.