

Teorija ir praktika

Vitaminas D: apykaita, fiziologinis vaidmuo ir klinikinė reikšmė

V. Strazdienė¹, M. Tamulaitienė², V. Alekna^{1,2}

¹ Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Inovatyvios medicinos centras

² Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Santrauka

Jau gana seniai žinoma, kad vitaminas D dalyvauja kaulų ir mineralų apykaitoje. Per pastaruosius dešimt metų tapo žinoma ir nemažai kitų, anksčiau nemintų jo poveikių sveikatai. Vitamino D trūkumas siejamas su vis didėjančiu skaičiumi ligų, tarp kurių yra diabetas, širdies ir kraujagyslių ligos, kai kurie onkologiniai susirgimai, taip pat autoimuninės bei infekcinės ligos. Vitamino D trūkumas randamas daugelyje pasaulio šalių. Šiame straipsnyje aptariami vitamino D šaltiniai, apykaita, poveikis sveikatai, naujausios rekomendacijos dėl vitamino D vartojimo, normos kraujyje.

Raktažodžiai:

vitaminas D, apykaita, kiekis kraujyje, trūkumas, poveikis sveikatai

Įvadas

Jau gana seniai žinoma, kad vitaminas D dalyvauja kaulų ir mineralų apykaitoje. Per pastaruosius dešimt metų tapo žinoma ir nemažai kitų, anksčiau nemintų jo poveikių sveikatai. Vitamino D (vit. D) trūkumas žmogaus organizme neigiamai veikia kaulinio audinio metabolismą ir struktūrą, o taip pat siejamas su vis didėjančiu skaičiumi ligų, tarp kurių yra diabetas, širdies ir

kraujagyslių ligos, kai kurie onkologiniai susirgimai, taip pat autoimuninės bei infekcinės ligos, ir šiuo metu yra pripažintas labiausiai paplitusia medicinine būkle visame pasaulyje [1].

Maždaug pusei Vakarų Europos, Šiaurės Amerikos ir apie 2/3 viso likusio pasaulio senyvo amžiaus asmenų trūksta vitamino D [2], ši problema ypatingai aktuali nuo pusiaujo nutolusiose teritorijose. Kanadoje atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad saulės šviesos stoka žiemos mėnesiais įtakoja įvairaus laipsnio vitamino D trūkumą, pasireiškiantį vėlyvą žiemą ir ankstyvą pavasarį [3]. Europoje, ypač šiaurės, vakarų ir centrinės dalių šalyse, vitamino D trūkumas taip pat plačiai paplitęs. Šiaurės Europos šalyse atlikto tyrimo metu apie 43–92 proc. suaugusių asmenų ir 89–97 proc. paauglių mergaičių vitamino D kiekis kraujyje buvo mažesnis nei 50 nmol/l [4]. Olandijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad žiemą 51 procentui tiriamųjų vitamino D koncentracija kraujyje buvo mažesnė nei 50 nmol/l [5]. Tačiau vitamino D kiekio trūkumas buvo nustatytas ir Viduržemio jūros pakrančių šalių (Ispanijos, Graikijos, Prancūzijos, Italijos) gyventojams, kurie vartoja ypatingai stiprius apsauginius kremus nuo saulės ir, baimindamiesi melanomos rizikos padidėjimo, vengia tiesioginių saulės spindulių [6]. Taip pat tai aiškinama tuo, kad su maistu Viduržemio jūros regiono gyventojai gauna mažiau vitamino D, nei šiaurės europiečiai, ir tuo, kad dėl tamsesnės odos mažiau vitamino D pasigamina odoje. Estijoje 2006 metais buvo

Adresas: V. Strazdienė

Valstybinis mokslinių tyrimų institutas

Inovatyvios medicinos centras

Žygimantų g. 9, Vilnius

El. paštas: strazdiene@gmail.com

atliktas tyrimas, kurio metu nustatyta, kad žiemos metu 73 proc. tirtų asmenų trūko vitamino D: (25(OH)D koncentracija buvo mažesnė nei 50 nmol/l) [7].

Vitamino D apibūdinimas, apykaita, fiziologinis vaidmuo organizme

Vitaminas D – tai riebaluose tirpstantis vitaminas, saulės spindulių (spektras 290–315 nm) poveikyje sintetuojamas odoje ir/arba gaunamas su maistu ar papildais [8].

Saulės šviesai veikiant odoje esantį 7-dehidrocholesterolį (7-DHC), susidaro previtaminas D3 (pre-D3), kuris veikiant šilumai greitai virsta vitaminu D3. Būnant saulėje ilgiau, pre-D3 ir vitaminas D3 degraduoja į neaktyvius metabolitus. Su augaliniu maistu gauname vitamino D2, ar ergokalciferolio, su gyvulinės kilmės maistu – vitamino D3, cholekalciferolio. Jie su kitais riebalais sudaro chilomikronus, su limfa patenka į veninę kraujotaką. Vitaminas D gali būti kaupiamas riebalinėse ląstelėse, iš kurių atsipalaiduoja, esant poreikiui. Patekęs į kraujotaką, vitaminas D jungiasi su transportiniais baltymais, nukeliauja į kepenis. Kepenų mitochondrijose (mikrosomose) jis metabolizuojamas kepenų fermento 25-hidroksilazės į 25-hidroksivitaminą D (25(OH)D), arba kalcidiolį. Šio junginio kiekis matuojamas, norint įvertinti vitamino D koncentraciją kraujo serume. 25-hidroksivitaminas D (25(OH)D) yra biologiškai neaktyvus, jis dar kartą hidroksilinamas inkstuose: veikiant 25-hidroksivitamino D-1 α -hidroksilazei (1-OH α zė, CYP27B1) iš 25-hidroksicholekalciferolio susidaro 1,25-dihidroksivitaminas D (1,25(OH)2D), kalcitriolis. Kalcitriolis yra aktyvi vitamino D forma, įtakojanti kalcio (Ca) ir fosforo (P) absorbciją plonajame žarnyne, reguliuojanti paratiroidinio hormono (PTH) sintezę bei sekreciją, kaulų mineralizaciją. Aktyvintas vitaminas veikia per vitamino D receptorių (VDR), kurių yra ant įvairių organų ląstelių branduolių membranų.

Pagrindinė vitamino D funkcija žmogaus organizme – kalcio ir fosforo pasisavinimo reguliavimas ir pastovios šių elektrolitų koncentracijos kraujo plazmoje palaikymas. Aktyvioji vit. D forma kalcitriolis patenka į kraujotaką ir nukeliauja į organus taikinius – plonąją žarną bei kaulus. Plonosios žarnos enterocituose yra specifiniai VDR, su kuriais susijungdamas kalcitriolis aktyvuoja vit. D genus, didinančius kalcio ir fosforo (fosfatų pavidalu) absorbciją žarnyne. Kalcitriolis taip pat stimuliuoja kalcio reabsorbciją iš glomerulų filtrato inkstuose.

Kraujo plazmoje kalcio koncentracija išlieka normali net tuo atveju, kai kalcio su maistu gaunama per mažai. Kalcitriolis stimuliuoja osteoblastų branduolių receptorių RANK ligando (RANKL) ekspresiją, o pastarieji skatina osteoklastų pirmtakes ląsteles virsti aktyviais osteoklastais. Osteoklastai ardo kaulinį audinį, iš kurio atpalaiduojamas kalcis ir fosforas, tuo būdu palaikomas stabilus lygis kraujyje. Trūkstant vitamino D, kraujyje padaugėja parathormono, kuris skatina kalcio mobilizaciją iš kaulų.

Vis labiau aiškėja įvairiapusis vitamino D poveikis žmogaus organizmui. 1995 m. pirmą kartą nustatyta, kad veikiant specifiniam fermentui hidroksilazei (CYP27B1) aktyvus vitamino D metabolitas kalcitriolis prostatos ląstelėse; anksčiau manyta, kad tai vyksta tik inkstuose [9]. Nuo to laiko atrasta ir daugiau audinių ląstelių (epitelio ląstelės, makrofagai, osteoblastai, placentos, galvos smegenų, vėžinių ląstelių ir kt.) kuriose vyksta šis virsmas. Taip pat atrasta, kad įvairių audinių ląstelėse (žarnyne, kauluose, smegenyse, prostatoje, krūtyse, storojoje žarnoje, imuninėse ląstelėse, kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse ir kardiomiocituose) yra VDR. Šie moksliniai tyrimai sudarė prielaidą manyti, kad vitaminas D turi ir kitų, „neklasikinių“ funkcijų. Tiriamas vitamino D imunomoduliuojantis poveikis, poveikis renino–angiotenzino sistemai, insulino sekrecijai, ląstelių apoptozei, piktybinių ląstelių proliferacijai, diferenciacijai, angiogenezei ir kt. mokslinėse laboratorijose dirbant su audinių kultūromis. Ieškoma sąsajų tarp vitamino D stokos ir įvairių ligų – astmos, depresijos, širdies ligų, cukrinio diabeto, nutukimo, onkologinių ir autoimuninių ligų [8–12, 36–50].

Vitamino D kiekio kraujyje tyrimai, rezultatų interpretavimas

Šiuo metu tiksliausiu vitamino D kiekio indikatoriumi pripažinta kalcidiolio, 25(OH)D, koncentracija kraujo serume. Nors kalcidiolis ir nėra aktyvioji vitamino D forma, jis atspindi vitamino D atsargas organizme, yra palyginti stabilus (skilimo pusperiodis 2–3 sav.) [13]. 25(OH)D kiekis atspindi gautą su maistu, maisto papildais ir pasigaminusį odoje saulės spindulių poveikyje vitaminą D. Naudojami keli tyrimo metodai 25(OH)D koncentracijai kraujyje nustatyti: konkuruojančiai besijungiančių baltymų metodika, imunocheminiais metodais, chromatografija. Nė vienas šių tyrimų nėra pripažintas

„auksiniu standartu“ nustatant vitamino D kiekį kraujyje. Yra keletas sunkumų, nustatant vitamino D kiekį kraujyje, pirma – dėl jo hidrofobinės prigimties, antra – dėl dviejų kraujyje cirkuliuojančių formų (ergokalciferolio, vit. D2 ir cholekalciferolio, vit. D3).

Dėl optimalaus vitamino D kiekio kraujyje šiuo metu vis dar diskutuojama, taip pat nėra visuotinai nuspręsta, koks vitamino D kiekis kraujyje yra nepakankamas ar trūkstamas. Vitamino D nepakankamumas (angl. *insufficiency*) tyrėjų įvairiose šalyse apibrėžiamas skirtingai – esant 25(OH)D koncentracijai kraujyje < 20 ng/ml arba < 30 ng/ml.

Anksčiau buvo manoma, kad optimalus, t. y. palaukiantis maksimalią parathormono supresiją kraujyje, vitamino D kiekis yra nuo 12,8–20 ng/ml (32–50 nmol/l) iki 27,2–30 ng/ml (68–75 nmol/l), priklausomai nuo tyrimo metodikos [14]. Per pastaruosius 10 metų siekiant įvertinti vitamino D reikšmę griuvimams ir lūžiams buvo atlikta nemažai randomizuotai kontroliuojamų tyrimų, kurių rezultatai parodė, kad esant didesniai vitamino D kiekiui griuvimų bei kaulų lūžių rizika buvo mažesnė.

Tyrimai, siejantys vitamino D trūkumą su kai kurių ligų – tokių kaip širdies ir kraujagyslių ligos, arterinė hipertenzija, storosios žarnos, krūties vėžys, daugybinė sklerozė – paplitimu, taip pat duomenys apie jo įtaką raumenų jėgai ir imuninių procesų aktyvumui rodo, kad optimalus vit. D kiekis kraujyje yra 30–40 ng/ml (75–100 nmol/l) [2, 15].

Tarptautinis osteoporozės fondas (*International Osteoporosis Foundation, IOF*) 2010 metais paskelbė naujas vitamino D vartojimo rekomendacijas, pagal kurias senyvo amžiaus žmonėms optimali 25(OH)D koncentracija kraujyje yra ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l) [16].

Vitamino D trūkumo priežastys

Vitamino D trūkumas yra dažnas reiškinys nutukusiems asmenims dėl padidėjusio riebaluose tirpus vitamino kaupimosi riebaliniame audinyje bei retesnio buvimo tiesioginėje saulės šviesoje.

Pagrindiniai vitamino D stokos rizikos veiksniai, pagal M. Holick, 2007 m. [13]:

Sumažėjusi vitamino D sintezė odoje

- Kremų nuo saulės naudojimas
- Tamsesnė odos spalva
- Vyresnis amžius
- Aukštesnė geografinė platuma, sezoniškumas

Suprastėjęs vitamino D biologinis panaudojimas

Malabsorbcija (kai kurios ligos – cistinė fibrozė, celiakija, Krono liga, kai kurie vaistai)

Nutukimas

Padidėjęs katabolizmas

Antikonvulsantai, gliukokortikoidai ir kiti vaistai

Maitinimas krūtimi

Esant nepakankamam vitamino D kiekiui motinos piene – didėja vit. D stokos rizika kūdikiui, jei nėra papildomo vitamino D šaltinio

Sumažėjusi 25(OH)D sintezė

Kepenų nepakankamumas

Padidėjęs 25(OH)D šalinimas su šlapimu

Nefrotinis sindromas

Sumažėjusi 1,25(OH)2D sintezė

Lėtinės inkstų ligos

Įgimtos ligos

Įvairios genetinės mutacijos, sukeliančios rachitą

Įgytos ligos

Vėžio sukelta osteomaliacija

Pirminis hiperparatiroidizmas

Granuliomatoziniai susirgimai (sarkoidozė, tuberkuliozė, kai kurios limfomos)

Hipertirozė

Vitamino D kiekis kraujyje svyruoja priklausomai nuo metų laiko – vasarą ir ankstyvą rudenį jo kiekis būna didesnis, o žiemą ir pavasarį sumažėja. Taip pat dažnai vitamino D nepakankamumas būna seniems žmonėms, ypač – gyvenantiems globos įstaigose. Vitamino D kiekio svyravimai gali atsirasti dėl nevienodo saulėtų dienų skaičiaus skirtingais metų laikais. Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama tyrimams, kai vitamino D trūkumas atsiranda nepaisant pakankamo saulės poveikio, ir intensyviai ieškoma kitų šio vitamino stokos išsivystymo mechanizmų.

Vitamino D trūkumo poveikis sveikatai

Griuvimai, kaulų lūžiai

Didelę osteoporozinių lūžių rizikos dalį apsprendžia griuvimai [17], tačiau nedaugelis asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikiančių specialistų vertina griuvimų riziką ir taiko jų prevencijos priemones [18]. Tyrimų duomenys rodo, kad daugiau kaip 1/3 senyvų žmonių griūva bent kartą per metus [19]. Mažiausiai vieną kartą per metus griūva 28–35 proc. gyvenančių savo namuose vyresnių nei 65 m. asmenų ir 32–42 proc. asmenų virš

75 m. amžiaus, nuo 10 iki 31 proc. iš jų griūva pakartotinai [20–23].

Griuvimai yra penktoji pagal dažnį vyresnio nei 75 metų amžiaus žmonių mirties priežastis. Nedidelėmis traumomis pasibaigia 30–50 proc. griuvimų, 10–15 proc. griuvimų yra rimtų sužalojimų priežastys: patiriamos galvos traumos, minkštųjų audinių traumos (hematomos, plėštinės žaizdos, sąnarių išnirimai), 5–10 proc. griuvimų sukelia kaulų lūžimus, 1–2 proc. griuvimų yra lydimi šlaunikaulio lūžimų [24, 25]. Šlaunikaulio lūžimai yra viena iš sunkiausių griuvimų pasekmių. Lietuvoje atliktas tyrimas parodė, kad praėjus vieneriems metams po lūžimo tik 4,9 proc. ligonių galėjo vaikščioti savarankiškai. Šio tyrimo metu taip pat nustatyta, kad beveik ketvirtis – 23,8 proc. ligonių per pirmuosius metus po lūžio mirė [26].

Vitaminas D kaulų lūžių riziką veikia dvejopai: sumažina griuvimų riziką ir didina kaulų mineralų tankį. Net ir besimptomis vitamino D trūkumas šiuo metu laikomas vienu iš svarbiausių veiksnių, įtakojančių kaulinio audinio vientisumą, kadangi sukelia antrinį hiperparatiroidizmą, kuris didina kaulinio audinio remodeliacijos greitį.

Mokslinių vitamino D papildų vartojimo efektyvumo tyrimų rezultatai skiriasi priklausomai nuo vit. D dozavimo, vartojamo papildu rūšies ir nuo to, kaip dalyviai laikėsi gydymo režimo (angl. *compliance*). H. A. Bischoff-Ferrari su bendraautorais, atlikę randomizuotų kontroliuojamų tyrimų metaanalizę, nustatė, kad vartojant iki 400 TV vitamino D per dieną, kaulų lūžių dažnumas nesikeitė, tačiau vartojantiems virš 800 TV per dieną pirmojo šlaunikaulio lūžio rizika sumažėjo 26 proc., o stuburo slankstelių pakartotinių lūžių rizika – 23 proc. [27]. D. Trivedi ir bendra autorių atliktų tyrimų rezultatai parodė, kad 800 TV per dieną vit. D (cholekalCIFerolio) sumažino lūžimų riziką 22 proc. per penkerius metus [28]. Dvi amerikiečių tyrėjų atliktos dvigubai aklų randomizuotų tyrimų metaanalizės parodė, kad vartojant daugiau kaip 700 TV vitamino D per dieną griuvimų rizika sumažėja 19 proc. [29], šlaunikaulio lūžių rizika – 18 proc., kitų ne slankstelių lūžių rizika – 20 proc. [30].

J. Porthouse ir bendra autorais, atlikę randomizuotą kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 3000 vyresnių nei 70 metų moterų, nenustatė reikšmingo lūžimų rizikos sumažėjimo, vartojant vitamino D papildus [31]. *RECORD* studija tyrė vit. D reikšmę antrinėje lūžių profilaktikoje. Šiame tyrime dalyvavo daugiau kaip 5000 asmenų, anksčiau patyrusių kaulų lūžius. Vartojusiems vit. D ir kalcio papildus tiriamiesiems lūžių dažnumas

nesumažėjo, tačiau tik 45 proc. tirtų asmenų laikėsi gydytojo režimo [32]. Išanalizavus Trečiojo nacionalinio sveikatos ir mitybos tyrimo (angl. *Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III*), duomenis, nustatyta teigiama koreliacija tarp cirkuliuojančio 25-hidroksivitamino D lygio ir kaulų mineralų tankio (KMT) [33]. Atlikti tyrimai įrodė, kad esant pakankamam vit. D ir kalcio kiekiui, KMT būna didesnis. Nustatyta, kad esant didesnei nei 24 ng/ml (60 nmol/l) 25(OH)D koncentracijai kraujo serume, griuvimų rizika mažėja [29]. Kaulų lūžių rizika mažėja, esant dar didesnei 25(OH)D koncentracijai kraujyje – 30 ng/ml (75 nmol/l) [30].

Manoma, kad vit. D griuvimų dažnį mažina dėl savo poveikio į neuro-raumeninę sistemą, pusiausvyrą, raumenų jėgą, reakciją. Nustatyta, kad vitaminas D tiesiogiai veikia raumeninį audinį, jungdamasis prie skeleto raumenų ląstelių branduolio ir membranos receptorių [34].

Širdies ir kraujagyslių sistema

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad vitaminas D tiesiogiai veikia širdies raumenį, reguliuoja renino-angiotenzino-aldosterono sistemą, moduliuoja imuninę sistemą. Vitamino D receptoriai randami širdies raumens ir kraujagyslių ląstelėse. Manoma, kad vitaminas D mažina kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferaciją, kraujagyslių kalcifikaciją, veikia pro-uždegiminių ir anti-uždegiminių citokinų pusiausvyrą.

Genetiniai tyrimai su pelėmis, kurioms buvo pašalintas 25-hidroksivitamino D 1 α -hidroksilazės genas [*1 α (OH)azė-/-*] arba buvo inaktyvuoti vitamino D receptoriai (VDR), plačiau atskleidžia vitamino D reikšmę. Tokioms pelėms buvo nustatyti kaulų mineralizacijos sutrikimai, raumenų masės sumažėjimas, padidėjęs arterinis kraujospūdis, jos žūsta dėl stazinio širdies nepakankamumo [35].

Yra atlikta mokslinių tyrimų, rodančių vitamino D trūkumo sąsajas su hipertenzija, širdies nepakankamumu, kraujagyslių ligomis [36–38]. Perspektyviojo penkerius metus trukusio 1739 asmenų tyrimo duomenimis, esant labai mažam vitamino D kiekiui kraujyje kardiovaskulinių įvykių rizika buvo dvigubai didesnė, lyginant su turėjusiais didesnę šio vitamino kiekį asmenimis [37]. Atvejo-kontrolės tyrime, kuriame dalyvavo 18225 asmenys, 454 vyrus su sumažėjusiu vitamino D kiekiu kraujyje (iki tyrimo buvusiems visiškai sveikiems) 10 metų laikotarpyje ištiko miokardo infarktas. Palyginus atvejo grupę su kontrole (n = 900) nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp mažo vitamino D kiekio kraujyje ir miokardo infarkto

[38]. Atlikus septynerius metus trukusį 3258 asmenų tyrimą, nustatytas nepriklausomas vitamino D stokos ryšys su kardiovaskulinių įvykių sąlygota mirtimi [39]. Šiuo metu, kol neatlikti išsamesni perspektyvieji tyrimai, vit. D nėra rutiniškai skiriamas sergantiesiems širdies ligomis.

Onkologiniai susirgimai

Ryšys tarp vėžinių susirgimų ir geografinės platumos bei buvimo saulėje trukmės pirmą kartą nustatytas 1915 m. Nuo 1980 m. iki 1990 m. buvo atlikta eilė tyrimų, kurie patvirtino neigiamą aukštos geografinės platumos, trumpo buvimo saulėje laiko ir vitamino D trūkumo teigiamą koreliaciją su vėžiniais susirgimais – krūties, storosios žarnos ir kiaušidžių vėžio dažnumu [40].

Amerikos vėžio draugijos atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad didesnė UV-B spinduliuotė yra susijusi su sumažėjusia krūties, storosios žarnos, kiaušidžių, prostatos vėžio ir ne Hodžkino limfomos rizika. Šlapimo pūslės, stemplės, inkstų, plaučių, kasos, tiesiosios žarnos, skrandžio ir gimdos kūno vėžio atvejais patvirtintas neigiamas ryšys tarp mirtingumo koeficiento ir UV-B spinduliuotės [41]. 2010 m. sausio mėn. paskelbti tyrimo, kuriame dalyvavo 520 000 tiriamųjų iš 10 Vakarų Europos šalių, rezultatai: per mažas vitamino D kiekis 32 proc. padidina kolorektalinio vėžio išsivystymo riziką [42]. Kitais tyrimais nustatyta reikšminga neigiama asociacija tarp krūties vėžio rizikos ir vitamino D kiekio kraujyje [43, 44].

Manoma, kad vėžio rizika sumažėja dėl antiproliferacinio vitamino D poveikio, taip pat dėl vitamino D ir jo analogų sukeltos kai kurių rūšių vėžinių ląstelių apoptozės.

Cukrinis diabetas

1995 metais nustatytas ryšys tarp metabolinio sindromo (nutukimas, arterinė hipertenzija, dislipoproteinemija, sutrikusi gliukozės tolerancija), jo rizikos veiksnių ir mažo vitamino D kiekio [45]. Rastos hiperglikemijos ir atsparumo insulinui sąsajos su vitamino D kiekiu kraujyje [46, 47]. Kol kas tokio abipusio ryšio mechanizmas išlieka neaiškus.

Nustatyta, kad vitamino D trūkumas vaikystėje gali didinti pirmo tipo cukrinio diabeto išsivystymo riziką [48].

Kitos ligos

Gyvenant aukštesnėje geografinėje platumoje didėja autoimuninių ligų, tokių kaip išsėtinė sklerozė, Krono liga rizika. Nustatyta, kad didesnis vitamino D kiekis

kraujyje sumažina išsėtinės sklerozės riziką 51 proc. [49].

Poliartrito tyrime įvertinus 206 pacientų ligos aktyvumą ir vitamino D kiekį kraujyje nustatyta, kad 10 ng/ml didesnis vitamino kiekis susijęs su ligos aktyvumo sumažėjimu [50]. Vitamino D trūkumas siejamas ir su didesne infekcinių ligų – gripo, tuberkuliozės, ŽIV / AIDS rizika. Esama duomenų, kad nepakankamą vitamino D kiekį serume turintys asmenys dažniau serga depresija, lėtinio nuovargio sindromu, nutukimu. Kai kurių autorių duomenimis, vitamino D stoka siejama su autizmo, šizofrenijos, demencijos, alergijos, preeklampsijos ir kitų patologinių būklių dažnumu [8].

Vitaminas D kartu su ultravioletinių B spindulių šviesos terapija naudojami psoriazei gydyti. Šiuo atveju vitaminas D pasižymi antiproliferaciniu, imunosupresiniu veikimu.

Nėštumas

Nėštumo laikotarpiu svarbu užtikrinti, kad motinai netrūktų vitamino D, kuris būtinas formuojantis vaisiaus kauliniam audiniui, ląstelių dauginimuisi ir proliferacijai. Pakankamas vitamino D kiekis reikalingas ir moters organizmui – išsaugoti pakankamą kaulų mineralų tankį ir užtikrinti imunines funkcijas nėštumo metu. Formuojantis vaisiaus skeletui, iš motinos nėštumo laikotarpiu vidutiniškai paimama 25–30 g kalcio [51]. Vaisiaus vitamino D kiekis kraujyje sudaro 50–70 proc. motinos 25(OH)D kiekio kraujyje [52]. JAV, Pitsburge tirtos nėščios moterys, iš kurių 90 proc. vartojo nėščiosioms skirtus vitaminus. Nėštumo pabaigoje 29,2 proc. juodaodžių ir 5 proc. baltaodžių moterų kraujyje buvo nustatytas vitamino D trūkumas – mažiau kaip 15 ng/ml 25(OH)D [52].

Mokslinių tyrimų, tiriančių vitamino D stoką nėštumo metu, daugėja. Jų metu tiriamos naujagimystės laikotarpio vitamino D stokos artimos ir atokiosios pasekmės kaulų sveikatai, gliukozės tolerancijai, imunitetui ir kt. Kitas tyrimų aspektas yra nėštumo patologija, siejama su vitamino D trūkumu. Tiriamos sąsajos tarp vitamino D trūkumo ir preeklampsijos, persileidimo, priešlaikinio gimdymo, gliukozės tolerancijos sutrikimo. Nustatyta, kad atmetus kitus galimus rizikos veiksnius, esant vitamino D kiekiui kraujyje mažiau nei 20 ng/ml, preeklampsijos rizika padidėja dvigubai [53]. Sergančiųjų gestaciniu diabetu nėščiųjų tyrimo rezultatai parodė, kad joms vitamino D trūkumas (< 12,5 ng/ml) yra ženkliai dažnesnis, nei sveikoms nėščiosioms [54].

Vitamins D perteklius, jo priežastys ir įtaka sveikatai

Dėl vitamino D pertekliaus žmogaus organizme atsiranda hiperkalcemija, hiperkalciurija, hiperfosfatemija. Intoksikacija vitaminu D diagnozuojama, kai kraujyje nustatoma didesnė nei 150–200 ng/ml 25(OH)D koncentracija. Buvimas saulėje vitamino D intoksikacijos nesukelia, tai gali įvykti tik vartojant per daug vitamino D papildų. Dėl hiperkalcemijos ir jos pasekmės – dehidracijos – išsivysto intoksikacijos vitaminu D požymiai: troškulys, poliurija, polidipsija, vėmimas, ūminis inkstų nepakankamumas, anoreksija, šaltkrėtis, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmai, hiporefleksija. Hiperkalcemija gali sukelti nefrokalcinozę, minkštųjų audinių ir kraujagyslių kalcifikaciją.

Intoksikacijos gydymas pradedamas nutraukiant vitamino D ir kalcio papildų vartojimą. Esant sunkiam intoksikacijos vitaminu D atvejui, siekiant atstatyti netektą skysčių kiekį ir inkstų funkciją, taikoma infuzinė skysčių terapija, skiriami gliukokortikoidai, bisfosfonatai.

Vitamins D papildymo būdai ir šaltiniai, rekomenduojamos normos

Vitaminas D maiste randamas labai nedaugelyje produktų: riebiose žuvyse – lašišoje, skumbrije, tune, sardinėse, taip pat iš kai kurių žuvų kepenų gaminamuose žuvų taukuose, kiaušinio trynyje. Grybuose ir mielėse yra ergosterolio, vitamino D₂ pirmtako. Grybus ar mieles džiovinant saulėje arba apšvitinant UVB spinduliais, ergosterolis virsta vitaminu D₂.

Lietuvoje maisto produktai nėra rutiniškai praturtinami vitaminu D, tai plačiai taikoma JAV ir Kanadoje, kur vitaminu D praturtinamas pienas, margarinas, jogurtas, sūriai, apelsinų sultys, dribsniai, kai kurie duonos produktai ir kt.

Vitaminas D dar vadinamas „saulės“ vitaminu, kadangi yra sintezuojamas odoje ultravioletinių B saulės spindulių (UVB = 290–315 nm) poveikyje, 7-dehidrocholesterolis virsta į previtaminą D. Šiuo būdu mes gauname didžiąją dalį viso organizme esančio vitamino D [13]. Suaugusiam žmogui būnant saulėje tik su maudymosi kostiumėliu apie 20 minučių ir gavus vieną minimalią eriteminę dozę (MED) ultravioletinių spindulių (kai po 24 val. odoje matomas švelnus paraudimas), pasigamina toks vitamino D kiekis, kuris prilygsta 10 000–25 000 TV vitamino D, suvartojamo su maisto papildais.

Vitamino D papildai būna dviejų formų – ergokalciferolio ir cholekalciferolio, vieni tyrėjai skirtumą naudojant

šias dvi formas nenustatė, kiti teigia, kad cholekalciferolis yra efektyvesnis. *IOF* rekomenduoja esant galimybei naudoti cholekalciferolį. Aktyvūs vitamino D metabolitai neturėtų būti vieninteliu vitamino D šaltiniu, kadangi trūkstant 25(OH)D slopinama ne inkstuose vykstanti 1,25-dihidroksivitamino D gamyba.

2010 lapkričio mėn. atnaujintose JAV Nacionalinės mokslų akademijos medicinos instituto rekomendacijoje [55] vitamino D suvartojimo dozės padidintos visose amžiaus grupėse, kai kuriose net trigubai. Tai ženklus pakeitimas, tačiau dalis mokslininkų mano, kad rekomenduojami naudoti vitamino D kiekiai yra vis dar per maži visose amžiaus grupėse. Nuo devynerių iki 70 metų rekomenduojama suvartoti 600 TV, virš 70 metų – 800 TV per dieną vitamino D. JAV Nacionalinės mokslų akademijos medicinos instituto rekomendacijose nurodoma saugi viršutinė toleruojama vitamino D riba nuo 9 metų yra 4000 TV per dieną.

Pagrindinė 2010 m. Tarptautinio Osteoporozės Fondo rekomendacija – senyvo amžiaus asmenims 25(OH) D kiekis kraujyje turi būti ne mažesnis nei 75 nmol/l. Norint tai pasiekti, kasdien reikia suvartoti 20–25 μg (800–1000 TV) vitamino D. Dozavimas priklauso nuo įvairių faktorių – pradinio vitamino D lygio kraujyje, kūno masės indekso, ekspozicijos saulės spinduliuose. Pakankamai būnant saulėje, gali užtekti ir mažesnės nei 20 μg (800 TV) vitamino D dozės, tačiau vartojimą tikslinga padidinti iki 50 μg (2000 TV) per dieną tiems, kurie yra nutukę, serga osteoporoze, mažai būna tiesioginiuose saulės spinduliuose, esant malabsorbcijai (sunkiau įsisavina vitaminą D), taip pat Vidurio Rytų bei Pietų Azijos gyventojams ar emigrantams iš šių šalių. Šioms rizikos grupėms rekomenduojama ištirti 25(OH)D kiekį kraujyje [15]. Lietuvoje, kaip ir Europos Sąjungoje, rekomenduojama vitamino D paros norma yra tik 5 μg per dieną [56, 57].

Literatūra:

1. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1807–20.
2. Bouillon AWR, Norman JC, Gallagher P, et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121: 4–6.
3. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ.* 2002; 166: 1517–24.

4. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59: 533–41.
5. Van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM, et al. Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(3): 755–61.
6. Wielen RPJ, Lowik MRH, Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet.* 1995; 346: 207–10.
7. 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.
8. Holick MF. Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications. Humana Press, 2010.
9. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1548–54.
10. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48(7): 1247–57.
11. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology.* 2002; 181: 71–8.
12. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ.* 2010; 340: b5500.
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–81.
14. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr.* 2010; doi:10.3945/jm.109.116681.
15. Lips P, Hosking D, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Int Med.* 2006; 260: 245–54.
16. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 1151–11.
17. Järvinen TL, Sievänen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ.* 2008; 336: 124–6.
18. Salter AE, Khan KM, Donaldson MG, et al. Community-dwelling seniors who present to the emergency department with a fall do not receive guideline care and their fall risk profile worsens significantly: a 6-month prospective study. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 672–83.
19. Masud T, Morris RO. Epidemiology of falls. *Age Ageing.* 2001; 30: 3–7.
20. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing.* 2006; 35: 37–41.
21. Pluijm SMF, Smith JH, Tromp EA, et al. A risk profile for identifying community-dwelling elderly with a high risk of recurrent falling: results of a 3-year prospective study. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 417–25.
22. Alekna V, Šliažaitė R, Tamulaitienė M, Kalibatienė D. Pagyvenusių žmonių griuvimų dažnis ir aplinkybės. *Sveikatos mokslai.* 2002; 7: 73–7.
23. Tamulaitienė M, Alekna V, Tamulaitytė I, Juozulynas A. Senyvo amžiaus moterų griuvimai ir jų aplinkybės *Gerontologija.* 2009; 10(3): 143–51.
24. Tamulaitienė M, Alekna V, Strazdienė V, Mastavičiūtė A. Šlaunikaulio viršutinės dalies lūžių dažnumas Vilniaus mieste 2006 metais. *Gerontologija.* 2010; 11(1): 7–13.
25. Kannus P, et al. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet.* 2005; 366: 1885–93.
26. Alekna V, Tamulaitienė M, Kalibatienė D, Sinkevičienė V, Černiauskaitė I. Functional outcome one year after osteoporotic hip fracture. *Baltic Endocrinology.* 2006; 2(2): 68–72.
27. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004; 291(16): 1999–2006.
28. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: a randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003; 326: 469.
29. 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.
30. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 551–561.
31. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005; 330: 1003–8.

32. The RECORD Trial group. Oral Vitamin D3 and Calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people (randomized evaluation of calcium or vitamin D): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 1621–8.
33. Holick M, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal north american women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 3215–24.
34. Norman AW. Receptors for 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$: past, present, and future. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 1360–9.
35. Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 974–9.
36. Nemerovski CW, Dorsch MP, Simpson RU, Bone HG, Aaronson KD, Bleske BE. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(6): 691–708.
37. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117: 503–11.
38. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008; 168(11): 1174–80.
39. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008; 168(12): 1340–9.
40. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1548–54.
41. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet – B radiation. *Cancer*. 2002; 94: 1867–75.
42. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. 2010; 340: b5500.
43. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103(3–5): 708–11.
44. Abbas S, Linseisen J, Slinger T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer--results of a large case-control study. *Carcinogenesis*. 2008; 29(1): 93–9.
45. Lee D, Rutter M, O'Neill T, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161(6): 947–54.
46. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(6): 2017–29.
47. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and Insulin Resistance The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 2008; 57: 2619–25.
48. Mathieu C, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab*. 2005; 16: 261–6.
49. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006; 296 (23): 2832–8.
50. Patel S, Farragher T, Berry J, et al. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(7): 2143–9.
51. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 1740–7.
52. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. 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: 447–52.
53. Marya RK, Rathee S, Dua V, et al. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on foetal growth. *Indian J Med Res*. 1988; 88: 488–92.
54. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, et al. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24: 27–32.
55. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: The National Academies Press, 2011.
56. Rekomenduojamos paros maistinių medžiagų ir energijos normos. Lietuvos Respublikos SAM 1999 11 25 d. įsakymas Nr. 510. *Žin.*, 1999; Nr. 102-2936.
57. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin D. Scientific Committee on Food, The European Commission, Brussels. 2002.

*Straipsnis įteiktas redakcijai 2010 m. spalio 4 d.,
priimtas spaudai 2011 m. kovo 29 d.*

VITAMIN D: METABOLISM, PHYSIOLOGICAL ROLE, AND CLINICAL SIGNIFICANCE

V. Strazdienė¹, M. Tamulaitienė², V. Alekna^{1,2}

¹State Research Institute Centre for Innovative Medicine

²Vilnius University, Faculty of Medicine

Abstract

It is well known that vitamin D is essential for bone and mineral metabolism for a long time. In the last decade other, not previously mentioned its health benefits have been found.

Vitamin D deficiency is related with a growing number of diseases including diabetes, cardiovascular disease, selected cancers, and autoimmune diseases as well as infections. A high prevalence of deficiency has been reported in many countries worldwide. The main sources, metabolism, implications to health, normal levels of vitamin D and new recommendations of supplementation are reviewed in this article.

Key words:

vitamin D, metabolism, serum levels, insufficiency, effects on health