

TARTU ÜLIKOOL
Sporditeaduste ja füsioteraapia instituut

Märt Lellsaar

**Vitamiin D toidulisandina manustamise mõju maksimaalse
hapnikutarbimise võimele**

The effect of vitamin D supplementation to maximal oxygen consumption

Magistritöö

Füsioteraapia õppekava

Juhendaja:
Prof. Vahur Ööpik

Kaasjuhendaja:
MD Lauri Savolainen

Autori allkiri

Tartu, 2019

SISUKORD

LÜHIÜLEVAADE.....	3
ABSTRACT.....	4
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	5
1.1. Vitamiin D.....	5
1.1.1. Vitamiin D allikad.....	5
1.1.2. Vitamiin D peamised molekulaarsed vormid inimese organismis.....	6
1.1.3. Vitamiin D toimemehhanism.....	7
1.2. Organismi vitamiin D staatuse hindamine.....	8
1.3. Tegurid, mis mõjutavad vitamiin D staatust.....	8
1.4. Vitamiin D ja maksimaalne hapnikutarbimise võime	9
1.4.1. Organismi vitamiin D staatus ja maksimaalne hapnikutarbimise võime.....	9
1.4.2. Vitamiin D mõju toidulisandina maksimaalsele hapnikutarbimise võimele.....	11
2. UURIMISTÖÖ EESMÄRK JA ÜLESANDED.....	13
3. METOODIKA.....	14
3.1. Uuritavad.....	14
3.2. Uuringu üldine korraldus.....	15
3.3. Vitamiin D ja platseebo tarvitamine.....	16
3.4. Vereanalüüsid.....	17
3.5. VO ₂ max mõõtmine.....	17
3.6. Andmete statistiline töötlus.....	18
4. TULEMUSED.....	19
4.1. Kaltsidiooni kontsentratsioon seerumis.....	19
4.2. Maksimaalne hapnikutarbimise võime.....	20
4.3. Seerumi kaltsidiooni taseme ja maksimaalse hapnikutarbimise vaheline seos.....	20
4.4. Vere hematoloogilised ja biokeemilised parameetrid.....	21
5. ARUTELU.....	23
6. JÄRELDUSED.....	28
KASUTATUD KIRJANDUS.....	29
AUTORI LIHTLITSENTS.....	34

LÜHIÜLEVAADE

Eesmärk: Uurimuse eesmärk oli selgitada toidulisandina manustatud vitamiin D mõju nimetatud vitamiini vaeguses treenimata noorte tervete meeste maksimaalsele hapnikutarbimise võimele (VO_2 max).

Metoodika: Uuringu tulemusi kajastas 39 katsealuse andmed, kes olid topeltpimedal randomiseeritud meetodil jaotatud kahte gruppi: vitamiin D manustav grupp ($n=20$) ja platseebogrupp ($n=19$). Vitamiin D grupp manustas 12-nädalase uuringu jooksul igapäevaselt 8000 IU D-vitamiini. Uuringu vältel skriiniti vereanalüüsidega organismi vitamiin D ja teisi hematoloogiliste parameetrite staatust. Vastupidavuslikku tööd hinnati kahel korral koormustesti abil (enne ja pärast põhifaasi) VO_2 max määramisega liikumistrenažööril.

Tulemused: Uuringu tulemused näitasid statistiliselt olulist vereseerumi kaltsidioli kontsentratsiooni tõusu ($p<0,05$) juba neli nädalat pärast vitamiin D manustamise alustamist ning tõus jätkus kuni uuringu lõpuni. Kuigi uuringu lõpuks oli vitamiin D grupi kaltsidioli kontsentratsioon võrreldes algusega ligi neljakordne, siis koormustestide tulemused VO_2 max osas ei näidanud statistiliselt olulist erinevust platseebo- ja vitamiin D grupil ($p>0,05$) treenimata noorte tervete meeste hulgas.

Kokkuvõte: Vitamiin D manustamisel toidulisandina 8000 IU/p on 12-nädalase manustamise ajal märgatav organismi vitamiin D staatust kõrgendav efekt, kuid statistiliselt olulised muutused puuduvad VO_2 max erinevustes vitamiin D tarvitava ja platseebogrupi vahel.

Märksõnad: Vitamiin D, kaltsidiol, toidulisand, VO_2 max, noored mehed

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to determine the impact of Vitamin D administered as a food supplement on improving maximal oxygen consumption (VO_2 max) of young, healthy and untrained men with Vitamin D deficiency.

Methods: The results of the study were reflected by the data of 39 test subjects, who had been divided into two groups under the double-blind randomized method: a group administering Vitamin D (n=20) and a placebo-treated group (n=19). Vitamin D group administered 8000 IU Vitamin D daily throughout the 12-week study. During the study, Vitamin D and several other hematological parameters status was screened. Aerobic endurance was assessed twice using exercise testing (before and after the primary phase) on an exercise device that measures VO_2 max.

Results: Results of the study indicated a statistically significant increase in serum 25(OH)D concentration ($p < 0,05$) already four weeks after the start of Vitamin D consumption and the increase continued until the end of the study. Even though Vitamin D group's serum 25(OH)D concentration had quadrupled by the end of the study, the results of exercise testing did not demonstrate statistically significant differences in VO_2 max ($p > 0,05$) between young, healthy and untrained men of placebo group and Vitamin D group.

Conclusions: When administering Vitamin D as a food supplement at a dose of 8000 IU/p, the effect of increasing Vitamin D status is noticeable during 12 weeks. However, there are no statistically significant differences in the VO_2 max between the Vitamin D group and the placebo group.

Keywords: Vitamin D, 25(OH)D, food supplement, VO_2 max, young men

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1. Vitamiin D

Vitamiin D kuulub rasvlahustuvate vitamiinide gruppi, mille üldnimetus on kaltsiferoolid. Kaltsiferoolide kaks peamist vormi on ergokaltsiferool ehk vitamiin D₂ ja kolekaltsiferool ehk vitamiin D₃, mille biokeemilised eellasvormid on previtamiinid, vastavalt ergosterool ja 7-dehüdrokolesterool (Zilmer *et al.*, 2015). Järgnevates alapeatükkides antakse lühiülevaade vitamiin D peamistest allikatest, tähtsamatest molekulaarsetest vormidest ning toimemehhanismidest, sealhulgas vitamiin D retseptoritest inimorganismis.

1.1.1. Vitamiin D allikad

Peamiseks D-vitamiini allikaks inimorganismi jaoks on selle ühendi süntees nahas päikesevalguse toimet. Täpsemalt toimub endogeenne süntees ultraviolettkiirguse B (UVB) ja kehasoojuse mõjul. Nahas sünteesitakse 7-dehüdrokolesteroolist kolekaltsiferool, mis kantakse verega maksa, aga millest osa talletatakse ka rasvkoe rakkudes (Holick, 2009). UVB on keskmise lainepikkusega (280-315 nm) ultraviolettkiirgus, millest suurem osa neeldub osoonkihis (ISO, 2004). Kolekaltsiferooli süntees nahas oleneb seega suuresti inimese naha ekspositsioonist päikesevalgusele, eelkõige selle UVB spektriosale. Ekvaatorist kaugemal kui 35 kraadi põhja- või lõunalaiust tõuseb üldpopulatsioonis vitamiin D vaeguse levimus talve- ja (varajastel) kevadkuudel, kui päeva pikkus, päikesevalguse intensiivsus ja langemise nurk limiteerivad kolekaltsiferooli sünteesi nahas (Mithal *et al.*, 2009; Todd *et al.*, 2014). Eesti geograafilise asendi tõttu (57° 37' N-59° 49' N) on vitamiin D vaeguse levimus talvekuudel nii meie üldrahvastikus (Kull *et al.*, 2009) kui ka noorte tervete meeste seas (Ööpik *et al.*, 2017) väga kõrge.

D-vitamiini teiseks allikaks on toit. Märkimisväärses koguses sisaldavad D-vitamiini siiski vaid vähesed toiduained. D₂-vitamiini sisaldavad näiteks mõned taimed ja seemed (Calvo *et al.*, 2004). D₃-vitamiini leidub aga loomsetes toiduainetes, millest rikkalikumad allikad on kalamaksaõli ja kala – viimastest näiteks mõõkkala, lõhe, tuunikala, tursk ja makrell. Eesti toitumis- ja liikumissoovitustes osutatakse ka räimele kui rikkalikule D₃-vitamiini allikale (TAI, 2015). Vähemal määral sisaldavad D₃-vitamiini loomaliha ja -maks, munakollane ning juust (Halliday *et al.*, 2011).

D-vitamiini lisatakse toiduainetööstuses paljudesse toiduainetesse, et vähendada hüpovitaminoosi levimust rahvastikus. Müügil on näiteks D-vitaminiseeritud piim ja piimatooted, võid, margariinid, teraviljatooted ja mahlad. Lisatud D-vitamiini

konsentratsioon jaemüügis olevates toiduainetes pole aga kuigi suur ega pruugi katta organismi D-vitamiini vajadust (Wilson *et al.*, 2017).

Inimese vitamiin D staatus sõltub peamiselt selle sünteesist nahas päiksevalguse mõjul, sest toiduga saadav kogus on väiksem (Calvo *et al.*, 2004; Halliday *et al.*, 2011; Trummer *et al.*, 2016). Vähesed päiksevalgusega sügis-talvisel perioodil aitab vitamiin D vaegust organismis kõige tõhusamalt vältida selle vitamiini regulaarne manustamine toidulisandina (Trummer *et al.*, 2016). Erandina saab välja tuua Põhja-Ameerika põlisrahva eskimod, kes saavad põhikoguse D-vitamiinist toiduga, kuna nende toidus on väga suur osakaal kalal (Hollis, 2005).

1.1.2. Vitamiin D peamised molekulaarsed vormid inimese organismis

Nii nahas UVB kiirguse mõjul (mitteensümaatiline protsess) sünteesitav vitamiin D₃ kui ka D₂ seotakse veres peamiselt vitamiini D siduva valguga (*Vitamin D Binding Protein – VDBP*), osalt aga albumiinidega ning transporditakse maksa. Maksas liidetakse ensüümi vitamiin D 25-hüdroksülaas (CYP2R1) poolt katalüüsivas reaktsioonis D-vitamiinile hüdroksüülrühm, mille tulemusena tekib bioloogiliselt aktiivsem ühend (kuid veel mittereaktiivne) 25-hüdroksüvitamiin D (25(OH)D), mis on tuntud kui kaltsidiol (Holick, 2006; Bikle, 2014)

Kaltsidiol on vitamiin D molekulaarne vorm, mille kontsentratsiooni alusel veres hinnatakse organismi vitamiin D staatust: defitsiiti, normtaset või hüpervitamiinoot. Kaltsidiol väljendab summaarselt nii eksogeenselt toiduga kui endogeenselt päiksevalguse mõjul sünteesitud D-vitamiini kogust. Kaltsidiolil on võrdlemisi pikk poolväärtusaeg (2-3 nädalat), mille tõttu sobib see ühend hästi organismi D-vitamiini staatuse indikaatoriks (Holick, 2006).

Vitamiin D bioloogiliselt aktiivne molekulaarne vorm 1,25-dihüdroksüvitamiin D (1,25(OH)₂D) ehk kaltsitriool tekib kaltsidioli hüdroksüülimise tulemusena. Seda reaktsiooni katalüüsivat ensüümi 1- α -hüdroksülaasi (CYP27B1) esineb kõige enam neerudes. 1- α -hüdroksülaasi aktiveerib parathormoon ning inhibeerivad kaltsium, fosfaadid ja fibroblastide kasvufaktor (Henry, 2011). Kaltsitriool on küll vitamiin D bioloogiliselt aktiivne vorm, kuid väga lühikese poolväärtusaja (4-6 tundi) ning kaltsidioliga võrreldes 500-1000 korda madalama kontsentratsiooni tõttu veres ei sobi see ühend organismi vitamiin D staatuse markeriks (Bikle, 2014).

Neerudes sünteesitakse kaltsidiolist ja kaltsitriolist ka 24,25(OH)₂D ehk 24,25-

dihüdroksüvitamiin D₃. 24,25(OH)₂D on kaltsitriooliga sarnane, kuid bioloogiliselt mittereaktiivne ühend, mis seostub samade vitamiin D retseptoritega (VDR), mille kaudu toimib kaltsitriool. Kaltsitriooli taseme tõusuga kaasneb ühtlasi 24,25(OH)₂D taseme tõus, mille tulemusena suureneb viimase sidumine VDR poolt. Seda peetakse oluliseks kaitsemehhanismiks, mis hoiab kaltsitriooli toimet organismis kontrolli all ja väldib vitamiin D muutumist toksiliseks (Henry, 2011, Owens *et al.*, 2018).

1.1.3. Vitamiin D toimemehhanism

Nii vitamiin D molekulaarne struktuur kui ka toimemehhanism on väga sarnased steroidhormoonide struktuuri ja toimemehhanismiga. Kaltsitriool toimib VDR kaudu, mille olemasolu on tuvastatud praktiliselt kõigis kudedes sh skeletilihaskoes (Haussler *et al.*, 2011). VDR-d esinevad nii rakutuumas kui ka tsütosoolis, kusjuures tsütosooli VDR-d on identsed rakutuumas paiknevatega (Girgis *et al.*, 2013)

Kaltsitriool toimib alati VDR-de kaudu, kuid see toime võib olla nii genoomne kui ka mittegenoomne. Rakutuumas moodustab VDR koos retinoid-X retseptoriga heterodimeerse kompleksi, mis seondub D-vitamiinile reageerivate piirkondadega genoomis (*vitamin D responsive elements*) ja mõjutab nii geenide ekspressiooni (Haussler *et al.*, 2011; Girgis *et al.*, 2013). Geenide arv, mille ekspressiooni kaltsitriool kirjeldatud viisil reguleerib, on ligikaudu 2000 (Pludowski *et al.*, 2018). VDR on ühtlasi üks väheseid tuumas paiknevate retseptorite tüüpe, mis võib teatud tingimustel geeniekspressiooni mõjutada ka ilma ligandit (ehk kaltsitriooli) sidumata (Girgis *et al.*, 2013). On leitud seoseid vitamiin D mõju kohta erinevate autoimmuunsete haiguse tekkel nagu näiteks *sclerosis multiplex*, reumatoidartriit, luupus, Crohni tõbi või *diabetes mellitus* (1. tüüpi diabeet) (Bikle, 2014; Haussler *et al.*, 2011).

Kaltsitriooli mittegenoomne toimemehhanism on ulatuslikumalt uuritud. Selle ühendi tähtsaim mittegenoomne toime avaldub tsütosoolis paiknevate VDR-de vahendusel (Girgis *et al.*, 2013). Kaltsitriooli ja tsütosooli VDR kompleks reguleerib rakus erinevate signaaliülekanne radade toimimist, mõjutades ionikanalite ja paljude ensüümide aktiivsust (Girgis *et al.*, 2013; Haussler *et al.*, 2011). Kaltsitriooli enim uuritud mittegenoomseid funktsioone on veres ioniseeritud kaltsiumi (Ca²⁺) taseme stabiliseerimine. Kaltsitriool võib mittegenoomselt mõjutada ka skeletilihaste funktsiooni (Bikle, 2014; Pojednic & Ceglia, 2014). Kaltsiumitaseme stabiliseerimiseks stimuleerib kaltsitriool seedekulgla sisalduva kaltsiumi imendumist verre ning neerudes kaltsiumi resorptsiooni vähendades kaltsiumi organismist väljaviimist uriiniga. Samuti stimuleerib kaltsitriool luukoest kaltsiumi vabanemist verre, aktiveerides selleks osteoklaste (Bikle, 2014).

1.2. Organismi vitamiin D staatuse hindamine

Vitamiin D taseme inimorganismis saab määrata, kui sedastada vereseerumist kaltsidiooni kontsentratsioon. Kaltsidiooni taseme määramine annab adekvaatseima teabe organismi D-vitamiini vajadustest, sest selle ühendi eeliseks on oluliselt pikem poolväärtusaeg kui bioaktiivsel hormoonil kaltsitrioolil. Kaltsidiooni molekul püsib veres vastavalt 2-3 nädalat, samas kui kaltsitriooli poolväärtusaeg on vaid 4-6 tundi (Bikle, 2014; Mithal *et al.*, 2009). Eelnevast väitest järeldub ka, et veres sisalduva kaltsidiooni määramisel saadakse teada, missugune on olnud vitamiin D tase ligikaudu eelneva kahe nädala jooksul.

Kaltsidiooni eeliseks on veel ligikaudu 500-1000 korda suurem kontsentratsioon vereseerumis kui kaltsitrioolil, mida on seetõttu võimalik täpsemini määrata (Holick, 2009). Lisaks indutseerib D-vitamiini vaeguse tõttu tekkinud kaltsiumipuudus parathormooni vabanemist, mis omakorda stimuleerib kaltsitriooli sünteesi. Seega võib kaltsitriooli normväärtus hoopis maskeerida D-vitamiini puudust organismis (Holick, 2009).

Puuduvad üldtunnustatud seisukohad selles osas, milline kaltsidiooni tase peegeldab vitamiin D vaegust. Domineerivad seisukohad on, et D-vitamiini vaegus esineb kaltsidiooni kontsentratsioonil alla 50 nmol/l (20 ng/ml) vereseerumis (IOM, 2010; Ross *et al.*, 2011; Trummer *et al.*, 2016) või alla 75 nmol/l (30 ng/ml) vereseerumis (Holick, 2011). Seerumi normaalse kaltsidiooni taseme osas puudub samuti konsensus, kuid hinnanguliselt võib selleks pidada vahemikku 120-225 nmol/l (48-90 ng/ml) ning toksilisuse ilmingud võivad tekkida, kui kaltsidiooni väärtused ületavad 375 nmol/l (150 ng/ml) näidu (Pludowski *et al.*, 2018).

1.3. Tegurid, mis mõjutavad vitamiin D staatust

Tegur, mis mõjutab vitamiin D sünteesi nahas on naha ekspositsioon päikesevalgusele. Siia alla kuulub näiteks keha ja käte katmine riietega religioossetel või muul põhjusel, mistõttu väheneb UVB-kiirguse jõudmine nahani (Gannage-Yared *et al.*, 2009); naha suurem pigmentatsioon ja päikesekreemide kasutamine, mis neelavad või peegeldavad UVB-kiirgust (Halliday *et al.*, 2011); elutingimused suure õhusaastega piirkonnas, kus pilvkatte või sudu tõttu on UVB kiirguse jõudmine maani raskendatud (Mithal *et al.*, 2009); aastaajad ja laiuskraadid, mis määravad, kui suure nurga all päikesekiirgus maapinnani jõuab ja kui pikalt see osoonikihti selleks läbima peab (Kull *et al.*, 2009); armkude, mis sisaldab üle poole vähem kolekaltsiferooli eellasvormi 7-DHC (Tsiaras & Weinstock, 2011); naha temperatuurist, kuna metaboliseerumine nahas kolekaltsiferoolist sõltub ka ainevahetuse keskkonna temperatuurist – soojemas keskkonnas toimub isomerisatsioon pre-kolekaltsiferoolist kaltsiferooliks

kiiremini (Tsiaras & Weinstock, 2011).

D-vitamiini biosaadavust ja metabolismi mõjutavad tegurid (sh haigused): toitumine – hoidumine vitamiin D rikastest toiduainetest suurendab vitamiin D vaeguse riski (Halliday *et al.*, 2011); vanus – vanuse tõustes metaboolsed protsessid aeglustuvad (Mithal *et al.*, 2009); ülekaal – suurem kehakaal vähendab nii nahas sünteesitavat, kui toiduga manustatavat D-vitamiini biosaadavust (Tsiaras & Weinstock, 2011); ravimid – osade ravimite mõjul suureneb kaltsiidooli ja kaltsitriooli katalüüsivate ensüümide aktiivsus (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, HAART-ravimid) (Tsiaras & Weinstock, 2011); haigused – maksa ja neerude füsioloogiat mõjutavad haigused pärsivad D-vitamiini staatust, kuna maks on oluline D-vitamiini ja kaltsiidooli depoo ning neerudes toimub metaboliseerumine kaltsitriooliks (Parizadeh *et al.*, 2019).

1.4. Vitamiin D ja maksimaalne hapnikutarbimise võime

Maksimaalne hapnikutarbimise võime (VO_2 max) on suurim hapniku hulk minutis, mida indiviidi organism suudab tarbida intensiivsel kehalisel tööl, mis haarab suuri lihasgruppe (Joyner & Coyle, 2008). Hapnikutarbimist, sealhulgas VO_2 max, väljendatakse tavaliselt kas liitrites minutis (l/min) või milliliitrites kilogrammi kehamassi kohta minutis (ml/kg/min). VO_2 max on anaeroobse läve ja liikumise ökonoomsuse kõrval üks peamisi füsioloogilisi tegureid, millest sõltub vastupidavuslik töövõime (Joyner & Coyle, 2008). Mittesportlaste puhul on VO_2 max oluline tervislikku seisundit iseloomustav näitaja (Heyward, 2010).

1.4.1. Organismi vitamiin D staatus ja maksimaalne hapnikutarbimise võime

VO_2 max on integraalne näitaja, mis peegeldab nii kopsude, südame- ja vereringesüsteemi kui ka skeletilihaste funktsionaalset seisundit (Heyward, 2010). Kaltsitriool toimib teadaolevalt üksnes VDR vahendusel (Girgis *et al.*, 2013). VDR on leitud pea kõigis rakutüüpides ja elundites, sealhulgas kopsudes (Ramagopalan *et al.*, 2010), südame- (Ross *et al.*, 2016) ja skeletilihases (Haussler *et al.*, 2011), mis lubab eeldada, et D-vitamiini tase organismis mõjutab nende elundite funktsiooni ja selle kaudu ka VO_2 max taset.

Kaalukaimad tõendid positiivse seose esinemise kohta seerumi kaltsiidooli taseme ja VO_2 max vahel on esitanud Marawan *et al.* (2019), kes uurisid esinduslikku valimit USA elanikkonnast (n=1995), täpsemalt noorte ja keskealiste (20-49 eluaastat) populatsioonis. Lisaks esinduslikule valimile näitab selle uuringu kõrget kvalitatiivset taset hulga potentsiaalselt segavate tegurite võimalike mõjude arvestamine andmete analüüsimisel.

Tulemused näitasid, et positiivne seos seerumi kaltsidiooni taseme ja VO_2 max vahel on statistiliselt usaldusväärne ($r=0,13$; $p<0,001$) ning sõltumatu hulgest segavatest teguritest, sealhulgas vanus, sugu, rass ja kehamassi indeks. Valimit iseloomustavad keskmised seerumi kaltsidiooni ja VO_2 max tasemed olid vastavalt $59,3\pm 18,3$ nmol/l ja $40,1\pm 9,7$ ml/kg/min (Marawan *et al.*, 2019).

Valtuna *et al.* (2013) uurisid seerumi kaltsidiooni taseme ja VO_2 max võimalikku seost üheksa Euroopa riigi noorukite (vanus 12,5-17,5 eluaastat; $n=1006$) valimis. Selle uuringu andmetel esines vanusest, aastaajast ja elukoha geograafilisest laiuskraadist sõltumatu positiivne seos seerumi kaltsidiooni taseme ja VO_2 max vahel ainult meessoost, mitte aga naissoost uuritavatel. Noorukite keskmised seerumi kaltsidiooni ja VO_2 max tasemed olid sarnased Marawan *et al.* (2019) poolt uuritud täiskasvanute vastavate näitajatega.

Oluliselt väiksema uuritavate arvuga ($n=200$), aga väga laia vanusevahemikku kuuluvaid mehi ja naisi (20-73 eluaastat) haaranud uuringus täheldasid Ardestani *et al.* (2011) usaldusväärset seost seerumi kaltsidiooni taseme ja VO_2 max vahel ($r=0,29$; $p<0,0001$). Ühtlasi ilmnes, et seda seost võib mõjutada kehaline aktiivsus – suhteliselt kõrge kehalise aktiivsusega indiviididel osutus kaltsidiooni ja VO_2 max seos nõrgemaks kui madalama kehalise aktiivsuse tasemega uuritavatel.

Fitzgerald *et al.* (2014) ei leidnud noortel meessoost hokimängijatel (21-23 eluaastat; $n=52$) seerumi kaltsidiooni taseme ja VO_2 max vahel seoseid. Seose puudumise võimaliku põhjusena märkisid autorid uuritavate ühtlaselt madalat rasva osakaalu keha koostises ning suhteliselt kõrget kaltsidiooni taset veres (kõigil >50 nmol/l)

Gregory *et al.* (2013) mõõtsid täiskasvanud meestel ja naistel (vanus 20-76 aastat; $n=213$) seerumi kaltsidiooni kontsentratsiooni ja VO_2 max taset kaks korda 6-kuuse vahega. Nende andmetel puudus kaltsidiooni ja VO_2 max seos nii 6-kuulise perioodi alguses kui ka selle lõpus. Samuti puudus seos muutuste vahel mis ilmnesid kaltsidiooni ja VO_2 max osas antud perioodi vältel. Selles uuringus osalenute vere keskmine kaltsidiooni tase oli püsivalt võrdlemisi kõrge ($87,3-92,3$ nmol/l).

Samas professionaalsetel meesjalgpalluritel (keskmine vanus 25,6 eluaastat; $n=67$), keda uuriti 6 nädala vältel kohe pärast võistlushooaja lõppu, ilmnes usaldusväärne positiivne seos seerumi kaltsidiooni taseme ja VO_2 max vahel nii uuringuperioodi alguses kui ka selle lõpus. Seda vaatamata asjaolule, et vahepeal kaltsidiooni kontsentratsioon veres tõusis, sportlaste VO_2 max tase aga langes (Koundourakis *et al.*, 2014). Sarnaselt Gregory *et al.*

(2013) uuritud meeste ja naistega oli jalgpallurite vere keskmine kaltsidioli tase uuringu vältel kõrge (85,9-117,9 nmol/l).

Kõnealusel peatükis analüüsitud uuringutes rõhutatakse, et seos, kas kõrgem vitamiin D tase põhjustab paremaid VO₂ max näite või vastupidi, on ebaselge.

1.4.2. Vitamiin D mõju toidulisandina maksimaalsele hapnikutarbimise võimele

Vitamiin D manustamine toidulisandina enamuses sellekohastes uuringutes VO₂ max taset ei ole mõjutanud, sõltumata sellest, kas uuritavateks on olnud ülekaalulised ja rasvunud mehed (manustamisperiood 6 kuud, vitamiin D päevane doos 2000 IU; Karefylakis *et al.*, 2018), gaeli mees- ja naisjalgpallurid (manustamisperiood 12 nädalat, vitamiin D päevane doos 3000 IU; Todd *et al.*, 2017) või kehaliselt aktiivsed täiskasvanud mehed (manustamisperiood 8 nädalat, vitamiin D päevane doos 4000 IU; Scholten *et al.*, 2015). Kõigil neil juhtudel tõusis vitamiini D manustanud uuritavatel võrreldes platseebogrupiga oluliselt kaltsidioli kontsentratsioon veres, kuid VO₂ max jäi muutumatuks.

Kahes uuringus on kontrollitud hüpoteesi, et kõrge intensiivsusega intervalltreeningu positiivne mõju VO₂ max suhtes võib olla tugevam koos samaaegse vitamiin D manustamisega, võrreldes samasuguse treeninguprogrammiga ilma vitamiini D tarvitamata. Lithgow *et al.* (2018) uuringus osalesid täiskasvanud ülekaalulised mehed ja naised, treeninguprogramm kestis 6 nädalat ja selle ajal manustas osa uuritavatest vitamiini D 4000 IU päevas. Seerumi kaltsidioli algtaase oli mõlemas grupis ühesugune, kuid uuringu lõpuks ületas see vitamiin D grupis oluliselt platseebogrupi vastava näidu. Treeningu tulemusena tõusis VO₂ max aga mõlemas grupis ühevõrra – keskmiselt 12,8%. Seevastu Jastrzebska *et al.* (2018) uuritavateks olid noored kõrge treenituse tasemega meessoost jalgpallurid, kes osalesid kaheksanädalases kõrge intensiivsusega intervalltreeningu tsükli, mille vältel osa neist manustas igapäevaselt 5000 IU vitamiini D, osa aga platseebot. Kaltsidioli tase kahe jalgpallurite grupi veres uuringu algul ei erinenud, selle lõpus aga ületas vitamiin D grupi näit platseebogrupi taset enam kui kahekordselt. VO₂ max taseme tõus osutus samuti suuremaks vitamiin D grupis (20%) võrreldes platseebogrupiga (13%).

Carrillo *et al.* (2013) uurisid aga vitamiini D manustamise mõju VO₂ max suhtes jõutreeninguga tegelevatel ülekaalulistel ja rasvunud täiskasvanud neestel ja naistel. Treeninguperiood kestis 12 nädalat ja selle ajal manustas osa uuritavatest vitamiini D 4000 IU päevas, osa aga platseebot. Nii nagu uurijad eeldasid, jõutreening VO₂ max taset ei mõjutanud, kuid seda ei mõjutanud ka vitamiin D (ega platseebo) manustamine. Uuringu

metoodiliseks võib lugeda asjaolu, et kuigi vitamiini D manustamine kutsus esile statistiliselt olulise kaltsidiooni taseme tõusu vitamiin D grupis, siis statistiliselt usaldusväärset gruppidevahelist erinevust kaltsidiooni kontsentratsiooni osas siiski ei tekkinud (Carrillo *et al.*, 2013).

2. UURIMISTÖÖ EESMÄRK JA ÜLESANDED

Uurimistöõ peamine eesmärk oli kontrollida hüpoteesi, et toidulisandina manustatav vitamiin D tõstab VO_2 max taset vitamiin D vaeguses tervetel noortel meestel.

Lähtudes hüpoteesist seati uurimustööle järgnevad ülesanded:

1. määrata kolme kuu vältel vitamiin D ja platseebo manustamise mõju kaltsidioli kontsentratsioonile uuritavate seerumis;
2. mõõta uuritavate VO_2 max enne ja pärast kolmekuulist manustamisperioodi;
3. määrata vitamiin D ja platseebo manustamise mõju vere hematoloogilistele ja biokeemilistele parameetritele, mis võivad mõjutada VO_2 max taset või võimaldavad hinnata vitamiin D manustamise ohutust.

3. METOODIKA

Käesoleva magistritöö uuring on osa laiapõhjalisemast uuringuprojektist, mis selgitab erinevas vanuses meeste hulgas vitamiin D mõju jõutreeningu tulemuslikkusele. Magistritöö autor kuulub laiapõhjalise uuringu meeskonda ning osales uuritavate antropomeetriliste näitajate registreerimisel, viis läbi uuringu käigus treeninguid ja koormusteste. Magistritöö autor sai uurimisprojektist vajalikke andmeid, et hinnata vitamiin D võimalikku mõju VO_2 max muutustele enne ja pärast uuringuperioodi. Uuring on kooskõlastatud Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komiteega: protokoll nr 262/T-24 (19.09.2016), millele on taotletud kaks jätkuprotokolli: 265/M-27 (19.12.2016) ja 278/M-12 (19.02.2018).

3.1. Uuritavad

Uuringusse kaasati noored (vanus 18-30 eluaastat) mehed ja kes olid terved, st kelle anamneesis puudusid kroonilised haigused (hüpertensioon, diabeet, reumatoidartriit jm). Oluline kriteerium uuringusse sissearvamiseks vitamiin D mittetarvitamine toidulisandina vähemalt viimase aasta jooksul ning vitamiin D vereseerumi kaltsidioli tase enne uuringu alustamist alla 60 nmol/l. Lisakriteeriumitena valiti uuringusse katsealused, kes ei ole osalenud võistlusspordis või regulaarsetel jõutreeningutel viimase aasta jooksul enama kui kahe kuu vältel ning kinnitasid valmisolekut osaleda neli kuud vältavas jõutreeningu programmis, kus treeningud toimuvad kolm korda nädalas ning kohustuslik osavõtt treeningutest 80% ulatuses. Uuringu käigu oli katsealustel keelatud küllastada solaariumit ning omaalgatuslikult vitamiin D toidulisandeid tarbida.

Uuring viidi läbi kahel aastal: detsember 2016 kuni aprill 2017 ning detsember 2017 kuni aprill 2018. Kokku esitas oma kirjaliku nõusoleku uuringus osalemiseks 50 noort meest, kellest 30 kaasati uuringusse esimesel ja 20 osalejat teisel aastal. Uuringu põhifaasi läbis kokku 42 osalejat. Esimesel uuringu aastal katkestasid selle või arvati osalejate hulgast välja kriteeriumitele mittevastavusega viis osalejat ning teisel aastal kolm osalejat. Lisaks ei saanud erinevatel põhjustel (haigestumine, alajäseme vigastused) kolm uuritavat osaleda teisel korral VO_2 max mõõtmisel, mistõttu VO_2 max tulemuste interpreteerimisel arvestatakse 39 uuritava andmetega. Seega läbis uuringu täies mahus 78% selleks esialgu nõusoleku andnutest. Uuringugruppide vahel ei ilmnenud statistiliselt olulisi erinevusi antropomeetriliste näitajate, vanuse ega vereseerumi kaltsidioli taseme osas värbamisprotsessi ajal (tabel 1).

Tabel 1. Uuringus osalejate antropomeetrilised andmed, vanus ja kaltsidioli tase seerumis. Grupid ei erinenud ühegi parameetri osas (kõigil juhtudel $p > 0,05$).

	Vitamiin D grupp (n=22)	Platseebogrupp (n=20)	Kõik osalejad (n=42)
Pikkus (cm)	183,1±6,2	184,6±5,1	183,8±5,7
Kaal (kg)	80,07±9,98	78,88±8,99	79,50±9,42
KMI (kg/m ²)	23,9±2,6	23,1±2,4	23,5±2,5
Vanus (a)	24,0±2,6	23,7±2,6	23,8±2,6
Kaltsidioli konts. (nmol/l)	46,4±13,3	46,9±11,5	6,6±12,3

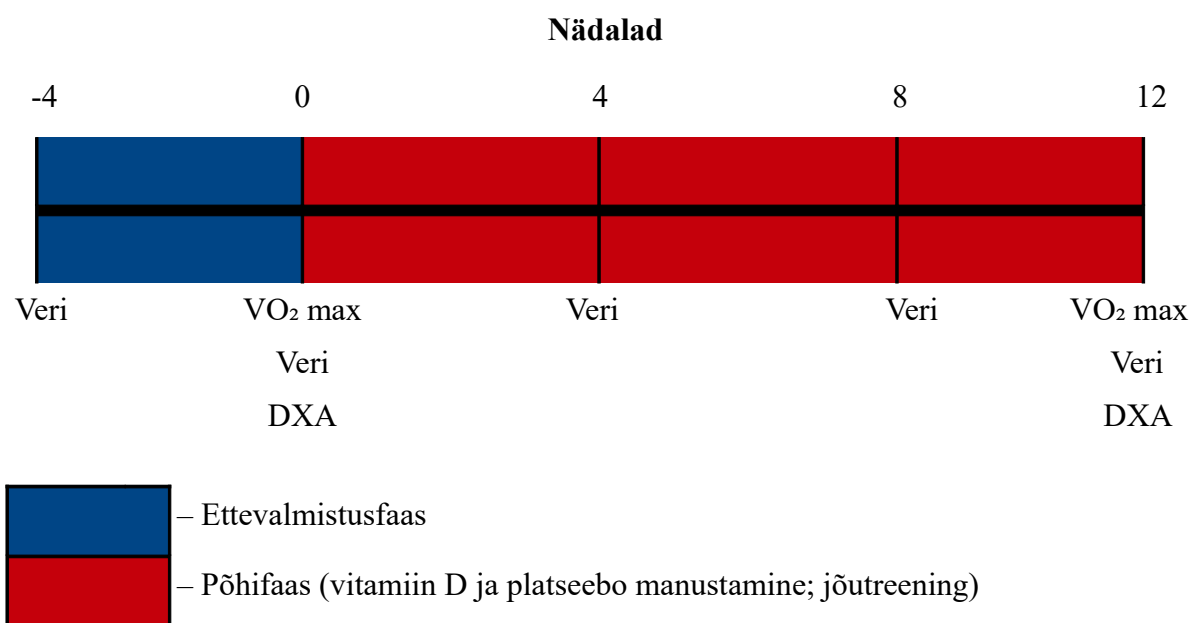
3.2. Uuringu üldine korraldus

Pärast uuringusse kaasamist, andmete kogumist ning koormustesti ja vereanalüüside tegemist alustati regulaarsete jõutreeningutega. Jõutreeningud toimusid kolm korda nädalas (teisipäev, neljapäev, laupäev) ning olid jaotatud tsükklitesse: ettevalmistusfaas ja kolm põhifaasi, millest iga faas kestis neli nädalat (joonis 1). Ettevalmistava faasi eesmärk oli kujundada uuritavates regulaarsed treeningharjumused ja õpetada neile selgeks treeningharjutuste tehniliselt korrektne sooritus. Treeningud koosnesid seitsmest harjutusest, millest igit sooritati kolm seeriat. Harjutused, millega treeniti, olid õlavarre kolmpealihase harjutus (*elbow extension*, *triceps push-down*) ja kakspealihase harjutus (*biceps curl*), tõmme ülalt rinnale (*lateral pull-down*) ja eest rinnale (*seated row*), reie nelipealihase harjutus (*knee extension*), jalapress (*leg press*) ning rinnalihase eest kokkutoomine (*chest press*). Pärast iga neljanädalast tsükli viidi läbi kordusmaksimumide määramine. Igas seerias oli kindel arv kordusi, mis uuringu edenedes vähenesid (ettevalmistusfaasi esimestel nädalatel 15-20, ettevalmistusfaasi lõpus ja põhifaasi esimeses pooles 12-15 ja põhifaasi teises pooles 8-12 kordust). Ettevalmistusfaasis olid raskused vabalt valitud, põhifaasi esimeses osas 60-75% eelmise testi kordusmaksimumist ning teises osas vastavalt 75-85%).

Ettevalmistava faasi lõpus, enne põhifaasi algust ning uuringu lõpus, pärast põhifaasi sooritasid uuritavad koormustesti, mille käigus mõõdeti nende VO_2 max (joonis 1). Lisaks koormustestide tegemisele läbisid uuritavad ka kehakoostise analüüsi enne ja pärast jõutreeningute läbiviimist (DXA meetod – *dual-energy X-ray absorptiometry*; Lunar DPX IQ, GE Lunar Corporation; joonis 1).

Kõik osalejad manustasid pärast igat treeningut toitainete tarvitamise homogensemaks muutmise eesmärgil 20 g vadakuvalgupulbrit (Whey 80, Elite Fitness OY) lahustatuna 0,3-0,5 l vees.

Antud uurimus keskendub vereanalüüside ja koormustestide tulemuste tõlgendamisele ja omavahelisele interaktsioonile. Uuringueelsed ja -järgsed protseduurid (antropomeetrilised mõõtmised, vereanalüüsid, kehakoostise mõõtmised, koormustestid) korraldati Tartu Ülikooli spordimeditsiini ja füsioteraapia instituudi spordifüsioloogia laboratooriumis Tartus, Jakobi 5. Jõutreeningud viidi läbi Tartu Ülikooli Spordihoone jõusaali 2. korrusel Tartus, Ujula 4. Vereseerumi analüüsid teostati SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlaboris Tartus, Puusepa 8.



Joonis 1. Uuringu üldine korraldus.

3.3. Vitamiin D ja platseebo tarvitamine

Uuringu põhifaasi alguses jagati uuritavad juhuslikkuse alusel kahte gruppi. Ühe grupi uuritavad alustasid nädalast 0 vitamiin D, teise grupi liikmed aga platseebo manustamist (joonis 1). Nii vitamiini D kui ka platseebot manustati regulaarselt iga päev kahe želatiinkapsli kujul, mis sisaldasid vastavalt vitamiin D õlilahust (päevane doos 8000 IU) või platseebona puhast toiduõli. Uuringut varustas vitamiini D ja platseebo kapslitega A/S Diafarm – tooted vastavalt Vitamin D3-100 (kood ST45851) ja Placebo N100 (kood ST472029). Tooted olid väliselt eristamatud. EFSA järgi on pikaajaline igapäevane vitamiin D annus kuni 10 000 IU ohutu, kui indiviidil ei esine terviseriske soodustavaid häireid, mille teket saab seostada otseselt D-vitamiini tarvitamisega (EFSA, 2012). Kapslite manustamine toimus topeltpimedal meetodil, mis tähendab, et keegi uuritavatest ega nendega vahetult

tegelenu uuringurühma liikmetest ei omanud teavet, kummasse gruppi keegi uuritavatest kuulus.

Uuringu lõpetanutest suutsid oma gruppikuuluvuse õigesti arvata vaid 31% katsealustest, seejuures vitamiin D grupis arvas 22,7% õigesti, et nad manustasid D-vitamiini ning platseebogrupist arvas 40% õigesti, et nemad tarbisid platseebokapsleid.

Uuringu lõppedes anti kõigile selles osalenud meestele individuaalset tagasisidet nende andmete kohta, samuti informeeriti neid sellest, kummasse gruppi nad uuringu põhifaasis kuulusid. Platseebogrupi liikmetele anti uuringu lõpus neljanädalane varu vitamiin D kapsleid koos juhistega nende tarbimiseks.

Käesoleva uuringu tulemuste hindamisel lähtutakse uurimustööst, mis arvestab kaltsiidooli kontsentratsiooni alates 75 nmol/l normväärtusele vastavaks (Holick, 2011).

3.4. Vereanalüüsid

Vereseerumi analüüsimiseks võeti uuritavatel 5 ml venooset verd ettevalmistava faasi alguses ning seejärel iga nelja nädala järel kuni põhifaasi lõpuni (joonis 1). Iga vereproovi andmisele ilmusid uuritavad pärast 1-2 treeninguvaba päeva hommikuti ja söömata. Verd talletati vaakumkatsutites (BD Vacutainer SST II Plus, Becton, Dickinson & Co) ning pärast 10 minutit toatemperatuuril hoidmist tsentrifuugiti katsuteid kiirusel 3000 rpm järgmised 10 minutit (temperatuur 4°C; tsentrifuug: Eppendorf 5804R, Eppendorf AG). Vitamiin D taseme teadasaamiseks määrati vereseerumis kaltsiidooli kontsentratsioon kasutades kemiluminesents immuunmeetodit (Liaison XL, DiaSorin SpA).

Käesolevas töös käsitletakse üksnes neid vereandmeid, mis peegeldavad vitamiin D manustamise mõju (kaltsiidool, parathormoon, Ca²⁺) või millel võib olla seos VO₂ max tulemustega (hemoglobiin, hematokrit, vererakud, ferritiin). Seerumi kaltsiidooli kontsentratsioon määrati kõigis vereproovides (joonis 1), ülejäänud vereparameetrid määrati ajapunktides 0, 8 ja 12 nädalat.

3.5. VO₂ max mõõtmine

Iga osaleja sooritas koormustesti kahel korral – enne ja pärast treeningperioodi põhifaasi (joonis 1). Koormustest sooritati liikumisrajal (VIASYS LE 300CE 170/65, h/p/cosmos sports & medical GmbH), millel suurendati koormustesti käigus järjest raskusastet (liikumiskiirust). Koormustest algas 3 minutilise seisufaasiga, edasi kõndimisega kiirusel 6 km/h ning järgmised raskusastmed läbiti joostes. Iga kolme minuti järel suurendati

kiirust 2 km/h võrra. Kui osaleja jõudis kiiruseni 14 km/h, siis edasi tõsteti kolmeminutilise intervalli järel liikumiskiirust 1 km/h võrra. VO_2 max ja hingamiskoeffitsendi (RER – *respiratory exchange ratio*) hindamiseks kasutati hermeetiliselt suletud näomaski (Version 2 Oronasal Mask, Hans Rudolph, inc), mis registreeris sisse- ja väljahingatavate gaaside kogused ning neid analüüsiti arvutitarkvara LABManager 5.3.0.4 abil. Kogu koormustesti vältel registreeriti osaleja pulss Polar RS400 pulsikella abil.

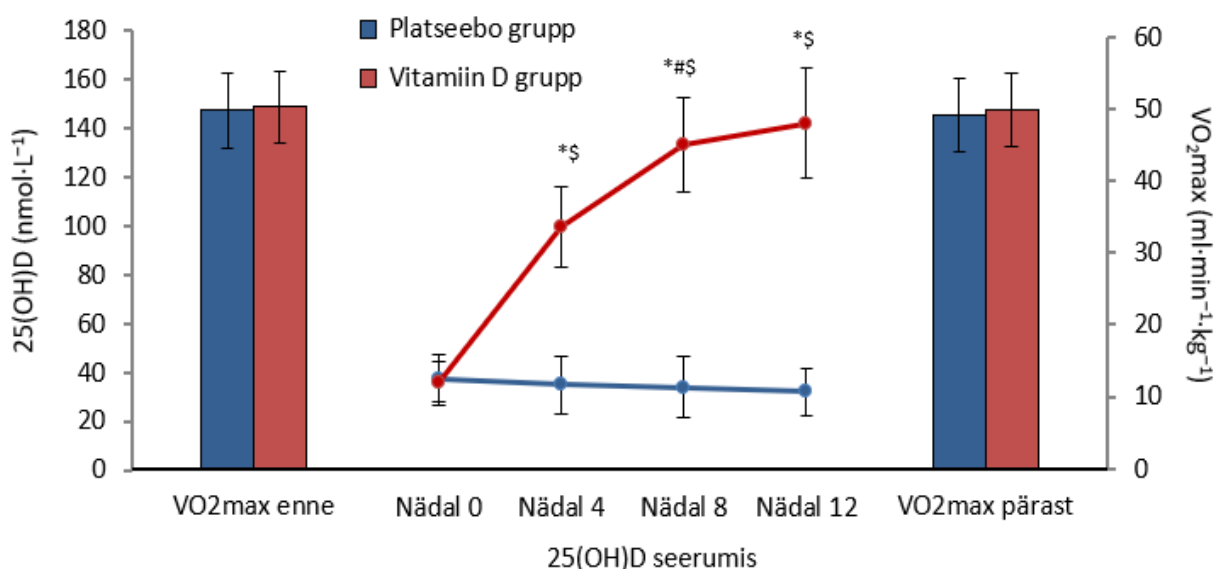
3.6. Andmete statistiline töötlus

Kogutud andmete statistiline analüüs toimus tarkvaraprogrammide Microsoft Excel 2010 ja Statistica 13.3 abil. Arvutati parameetrite aritmeetiline keskmine ja standardhälve. Andmete normaaljaotust kontrolliti Kolmogorov-Smirnovi testiga. Grupisiseste ja gruppidevaheliste erinevuste statistilise olulisuse hindamiseks kasutati kahefaktorilist (grupp x test) kordumõõtmistega dispersioonanalüüsi (ANOVA). Keskväärtuste paariviisiliseks võrdlemiseks kasutati Tukey HSD testi. Keskmiste väärtuste erinevus loeti statistiliselt oluliseks $p < 0,05$ korral. Erinevate parameetrite vaheliste seoste kontrollimiseks kasutati Pearsoni korrelatsioonanalüüsi.

4. TULEMUSED

4.1. Kaltsidiooni kontsentratsioon seerumis

Joonisel 2 on kajastatud kaltsidiooni kontsentratsiooni seerumis enne treeningprogrammi põhifaasi jaanuari alguses (Nädal 0) ning seejuures leiti, et nii platseebogruppi määratud katsealuste, kui ka D-vitamiini tarvitavasse gruppi määratud katsealuste vereseerumi kaltsidiooni kontsentratsioon on enne uuringu treeningprogrammi alustamist ühesugusel tasemel ning ei erinenud statistiliselt teineteisest. Pärast Nädal 0 vereproovi algas uuringu põhifaas ja grupid hakkasid saama neile määratud toidulisandit. Iga nelja nädala järel ehk pärast iga treeningfaasi teostati neile uus vereanalüüs kaltsidiooni kontsentratsiooni väljaselgitamiseks.



Joonis 2. Kaltsidiooni kontsentratsioon seerumis ja VO₂ max. Joondiagramm: kaltsidiooni kontsentratsioon nädalate lõikes (n=42). Tulpdiagramm: VO₂ max (n=39) vahetult enne Nädala 0 algust (VO₂ max enne) ja vahetult pärast Nädala 12 lõppu (VO₂ max pärast). Statistiliselt olulist erinevust (p<0,05) tähistavad: * võrreldes Nädal 0; # võrreldes eelneva Nädalaga; \$ võrreldes platseebogrupiga.

Kõikide põhifaasijärgsete näitudega ületas kaltsidiooni keskmine tase vitamiin D grupil oluliselt ja järjest progresseeruvamalt platseebogrupi samal perioodil mõõdetud näitajaid (joonis 2). Kõige enam tõusis kaltsidiooni kontsentratsioon vitamiin D grupil – Nädalal 4 oli see näit 2,6 korda kõrgem kui Nädalal 0. Nädalal 8 oli kaltsidiooni kontsentratsioon seerumis

3,5 korda kõrgem ja Nädalal 12 oli tõusutrend vähenenud, näidates platoole jõudmise märke ja ulatudes 3,8 kordsele tasemele võrreldes Nädalaga 0. Platseebogrupi kaltsidioli kontsentratsioon oli kogu uuringu vältel ühesugusel tasemel või kerges languses, kuid statistiliselt olulisi muutusi ei märganud.

Uuringu lõppedes selgus, et D-vitamiini manustamine ja seetõttu kaltsidioli kontsentratsiooni tõus veres ei mõjutanud katsegrupi VO₂ max tulemuste väärtuseid üheski suunas statistiliselt oluliselt määral võrreldatuna platseebogrupiga, kes tarbis platseebokapsleid. Pearsoni korrelatsioonanalüüsi abil leiti, et seosed puuduvad pärast uuringut mõõdetud kaltsidioli kontsentratsiooni ja VO₂ max tulemuste vahel nii platseebogrupis (n=19; r=0,283; p=0,241) kui vitamiin D manustavas grupis (n=20; r=0,191; p=0,420). Samuti ei mõjutanud katsegrupi D-vitamiini staatuse tõus statistiliselt olulisel määral VO₂ max tulemuste paranemist sama grupi uuringu algusega võrreldes (joonis 2).

4.2. Maksimaalne hapnikutarbimise võime

VO₂ max osas ei leitud statistiliselt olulisi erinevusi gruppidevaheliste keskmiste väärtuste võrdlemisel enne Nädalat 0 ja pärast Nädalat 12 (vastavalt enne ja pärast uuringu põhifaasi). Samuti ei esinenud grupisisesid muutusi VO₂ max osas uuringu ajal (joonis 2).

RER keskmiste väärtuste võrdlemistes leiti, et see tõusis statistiliselt olulisel määral D-vitamiini tarvitavas grupis. Kuivõrd statistiliselt ilmneb küll oluline erinevus, siis tegelikkuses on erinevus marginaalne ning mingeid märkimisväärseid järeldusi sellest teha ei saa. Mõlemas VO₂ max määravas koormustestis tõusus uuritavate RER näit kõrgemale kui 1,0 ning samuti ületas kõigi uuritavate südamelöögisagedus (SLS) 90% nende eakohasest maksimumist. Tabelis 2 on need parameetrid esitatud gruppide keskmistena koos standardhälbega.

Tabel 2. Koormustesti parameetrid (n=39)

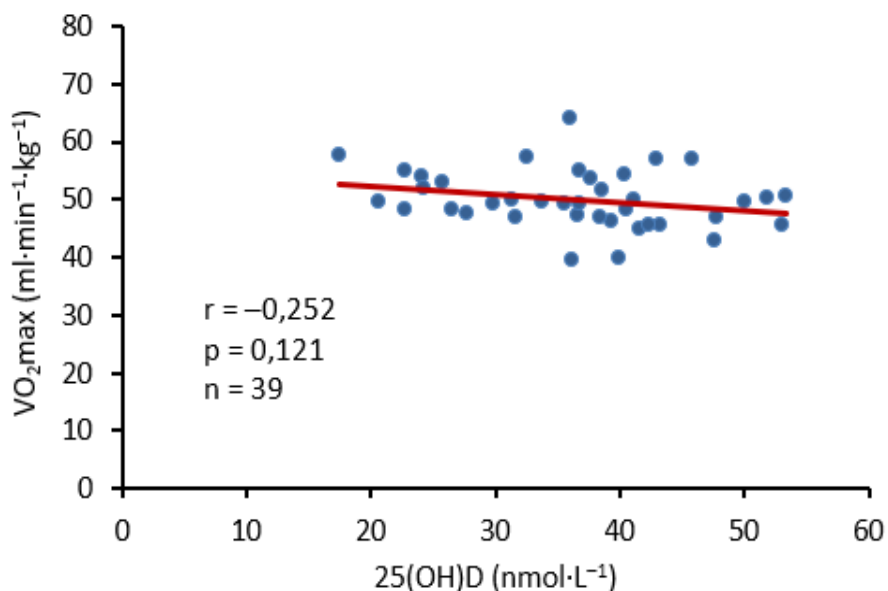
Parameeter	Platseebogrupp (n=19)		Vit-D (n=20)	
	Enne	Pärast	Enne	Pärast
RER	1,08 ± 0,04	1,07 ± 0,05	1,07 ± 0,04	1,09 ± 0,06*
SLS (lööki/min)	197,6 ± 8,6	195,9 ± 12,2	196,5 ± 11,0	195,1 ± 11,3

Keskmine ± SD. * Statistiliselt oluliselt erinev (p<0,05) võrreldes Enne.

4.3. Seerumi kaltsidioli taseme ja maksimaalse hapnikutarbimise vaheline seos

Enne põhifaasi läbi viidud koormustesti ja kaltsidioli kontsentratsiooni tulemustega läbi viidud Pearsoni korrelatsioonanalüüsi abil selgub, et seos kaltsidioli sisalduse ja VO₂

max vahel enne uuringu algust on negatiivse suunaga, kuid üsna nõrk – r jääb vahemikku -1 kuni 1. Seega statistiliselt usaldusväärne seos seerumi kaltsidioli ja VO_2 max vahel puudub (joonis 3). Uuringu põhifaasi lõpus ei vastanud seerumi kaltsidioli kontsentratsiooni andmed enam normaaljaotusele, mistõttu analoogilist analüüsi ei korratud.



Joonis 3. Seos kaltsidioli taseme ja VO_2 max vahel enne uuringu põhifaasi algust (Nädal 0).

4.4. Vere hematoloogilised ja biokeemilised parameetrid

Hemoglobiini kontsentratsiooni, nagu ka hematokriti protsentiilis ja erütsotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide kontsentratsiooni osas statistiliselt usaldusväärseid gruppidevahelisi ega grupisisesi muutusi uuringu ajal ei esinenud (tabel 3).

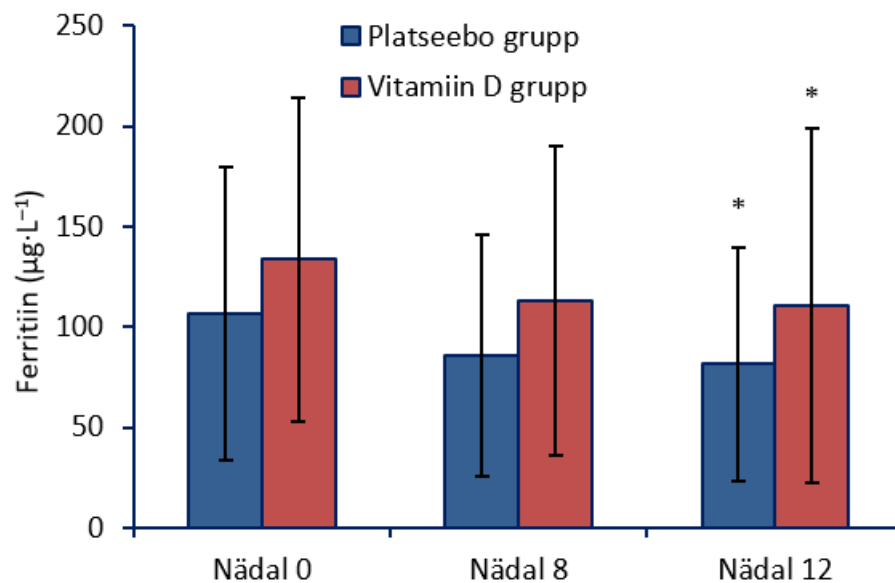
Ka parathormooni kontsentratsioon seerumis oli kõigis ajapunktides kahes grupis sarnane ning kummaski grupis ei esinenud uuringu ajal statistiliselt olulisi muutusi (tabel 3). Ca^{2+} kontsentratsiooni osas ilmnes mõlemas grupis Nädalal 8 langus võrreldes Nädalaga 0 ning seejärel Nädalal 12 uuesti tõus Nädalaga 0 võrdsele tasemele. Gruppidevahelisi erinevusi Ca^{2+} osas üheski ajapunktis ei esinenud.

Tabel 3. Vere hematoloogilised ja biokeemilised parameetrid.

Parameeter	Grupp	Nädal 0	Nädal 8	Nädal 12
Hemoglobiin (g/l)	Platseebo	154,8 ± 9,7	154,8 ± 11,0	156,3 ± 9,0
	Vit D	153,5 ± 9,8	151,5 ± 10,9	152,6 ± 10,4
Hematokrit (%)	Platseebo	45,8 ± 2,5	45,7 ± 2,8	45,7 ± 2,0
	Vit D	44,8 ± 2,2	44,3 ± 2,2	44,7 ± 2,1
Erütrotsüüdid (10 ¹² /l)	Platseebo	5,24 ± 0,28	5,23 ± 0,30	5,23 ± 0,24
	Vit D	5,15 ± 0,23	5,10 ± 0,30	5,12 ± 0,28
Leukotsüüdid (10 ⁹ /l)	Platseebo	5,7 ± 1,5	5,7 ± 1,3	5,5 ± 1,3
	Vit D	5,8 ± 1,3	5,9 ± 1,3	6,2 ± 1,8
Trombotsüüdid (10 ⁹ /l)	Platseebo	228,6 ± 51,8	236,0 ± 51,7	228,4 ± 43,5
	Vit D	235,8 ± 38,9	241,6 ± 40,3	237,9 ± 38,7
Parathormoon (pmol/l)	Platseebo	4,77 ± 1,50	5,06 ± 1,69	4,86 ± 1,35
	Vit D	4,53 ± 1,96	3,75 ± 1,41	3,74 ± 1,86
Ca ²⁺ (mmol/l)	Platseebo	1,26 ± 0,07	1,18 ± 0,12*	1,29 ± 0,04 [#]
	Vit D	1,28 ± 0,07	1,17 ± 0,14*	1,30 ± 0,06 ^{##}

* – p<0,05 võrreldes Nädal 0; [#] – p<0,05 võrreldes Nädal 8.

Ferritiini kontsentratsioon seerumis langes mõlemas grupis Nädalal 12 võrreldes Nädalaga 0 (joonis 4). Languse keskmine ulatus oli platseebogrupis 24% ja vitamiin D grupis 17% (p>0,05). Gruppidevahelist statistiliselt usaldusväärset erinevust ferritiini kontsentratsiooni osas üheski ajapunktis ei esinenud.



Joonis 4. Ferritiini kontsentratsioon seerumis. * – p<0,05 võrreldes Nädalaga 0.

5. ARUTELU

Uurimistöö peamiseks eesmärgiks oli revideerida, kas kehtib hüpotees, et kontrollitud tingimustes vitamiin D manustamisel toidulisandina on positiivne efekt vitamiin D vaeguses tervete noorte treenimata meeste VO₂ max paranemisele. Hüpoteesi ei saa käesoleva uuringu tulemustes kajastatud andmetega kinnitada, sest D-vitamiini tarvitava grupi ja platseebogrupi vahel ei ilmnenud pärast 12-nädalase ja ühesuguse treeningkava täitmist VO₂ max näitude põhjal statistiliselt olulisi erinevusi. Treeningud ei hõlmanud aeroobses tsoonis töötamist, kuna käesoleva magistritöö uurimus on osa laiema haardega uuringuprojektist, mis selgitab erinevas vanuses meeste hulgas vitamiin D mõju jõutreeningu tulemuslikkusele. Eelnevat tõika arvesse võttes, puudusid VO₂ max tulemustes statistiliselt olulised erinevused ka grupisisiselt.

Vereseerumi kaltsidioli kontsentratsiooni muutused veres olid vitamiin D manustavas rühmas statistiliselt olulisel määral tõusnud võrreldes platseebogrupiga. Seega on 8000 IU päevas piisav doos, et 12-nädalase uuringu jooksul vereseerumi kaltsidioli kontsentratsiooni tõsta defitsiidi staatusest normväärtusteni. Teaduskirjanduses puudub hetkel üheseltmõistetav üksmeel kaltsidioli kontsentratsiooni normtasemest, kuid on kokkuleppelised piirid, et väiksemad väärtused kui 50 nmol/l loetakse juba vitamiin D vaeguseks (IOM, 2010; Ross *et al.*, 2011; Trummer *et al.*, 2016). Vitamiin D normväärtuste puhul on kaasaegses teaduses piirväärtused laialivalguvamad. Autor lähtub Holicki (2011) uurimustööst, milles leiti, et vitamiin D staatus peab organismis olema vähemalt 75 nmol/l, et hinnata seda normväärtuseks. Sellele seisukohale on toetunud ka Eestis varasemalt läbi viidud uurimustööd (Kull *et al.*, 2009; Ööpik *et al.*, 2017). Levinud on ka seisukoht, mis peab normväärtusteks vahemikku 120-225 nmol/l (Pludowski *et al.*, 2018) ning ka selle kriteeriumi järgi omab D-vitamiini tarvitav grupp käesoleva uurimuse lõpus vitamiin D normipärast staatust.

Magistritöö uuringus katsegrupile antud päevane doos D-vitamiini ületas Institute of Medicine (IOM, 2010) soovitatud päevase ülemmäära küll kahekordselt, kuid mitmed uuringud on tõestanud, et kogusel 8000 IU D-vitamiini päevas pole pikaajalisel tarvitamisel täiskasvanutel terviseriske suurendav faktor (Holick *et al.*, 2011; Ross *et al.*, 2011). Veelgi enam – tarvitades üle kolme kuu D-vitamiini päevase annusena kuni 10 000 IU on organismile ohutu, kui pole diagnoositud otseselt D-vitamiini tarvitamisega seostavaid tervisehäireid (EFSA, 2012). Vitamiin D hüpervitaminoosist tekkivad sümptomid ilmnevad, kui kaltsidioli kontsentratsioon vereseerumis ületab 375 nmol/l (Pludowski *et al.*, 2018). Käesolevas uuringus ulatusid pärast kolme kuud vitamiin D manustava grupi uuritavate

kõrgeimad kaltsidoolinäidud kuni 160 nmol/l, mis jääb piisavalt kaugemale piirist, mille ületamisel vitamiin D toksilisuse nähud võivad tekkida.

Parathormooni näitajate suhtes võib märgata vitamiin D tarvitava grupi vähesel määral langust ja platseebogrupi samaväärset tõusu. Seega ei saa antud uuringu tulemusena kinnitada arusaama, et vitamiin D vaeguse puhul on Ca^{2+} tase samuti madalam, mis omakorda indutseerib eleveeritud parathormooni taset veres (Holick, 2009) – gruppidevahelised statistiliselt olulised erinevused puuduvad. Samasugust tulemust ilmestab ka Ca^{2+} kontsentratsioon veres, mis püsib gruppide võrduses järjepidevalt ühesugusel tasemel ning erineb statistiliselt oluliselt vaid gruppide siseselt langedes uuringu keskel ning tõustes uuringu lõpuks algtasemele tagasi.

VO_2 max määramiseks on seatud teatud kriteeriumid, millele vastamine lubab arvata, et koormustesti sooritava indiviidi hapnikutarbimise võime on maksimaalne või selle lähedal. Nendeks kriteeriumiteks on: koormustesti lõpus RER näit üle 1.00; koormustesti lõpus südamelöögisagedus üle 90% eakohasest maksimaalsest südamelöögisagedusest (220 – vanus); vereseerumi laktaadi kontsentratsioon esimesel viiel taastumisminutil üle 8 mmol/l (Davis, 2006). Lisaks annab koormustesti objektiivsusele positiivse hinnagu, kui testi lõpus demonstreerib testitav VO_2 max näitajate suhtes platood ehk testi lõpus on VO_2 max näitajad mõne minuti jooksul ühtlasel tasemel ega tõuse enam nii lineaarsel kujul kui testi alguses (Davis, 2006). Käesolevas töö uuringus suutsid kõik katsealused koormustesti terminaalses osas näidata RER väärtusi üle 1.00 ja südamelöögisagedust üle 90% eeldatavast eakohasest maksimaalsest südamelöögisagedusest. Tasub tõdeda, et gruppidevahelised või -sisesed statistiliselt olulised muutused südamelöögisageduse suhtes oleksid viidanud otseselt koormustesti läbiviimisele submaksimaalsel tasemel. Uuritavate noorte meeste koormustesti lõpuosas saavutatud maksimaalse pingutusega kaasnenud südamelöögisageduse näit korreleerub eakohase maksimaalse südamelöögisagedusega ning see omakorda kinnitab, et koormustestid olid läbi viidud adekvaatselt, st maksimaalse pingutusega. Samuti demonstreeriti testi lõpus edukalt platood VO_2 max väärtuste osas. Seega on uuringu autoril põhjust eeldada, et uuritavad sooritasid koormustestid maksimaalse pingutusega ning see lubab eeldada et uuringuandmed on igati objektiivsed. Vereseerumi laktaati ei määratud antud uuringus ühelgi uuritavaal üheski koormustesti etapis.

Ferritiini tase seerumis oli uuringu ajal langevas trendis, kusjuures statistiliselt usaldusväärsed erinevused ilmnisid grupisiseselt, kuid mitte gruppide vahel. Ferritiin on verevalk, mis peegeldab keha rauastaatust, mis omakorda võib mõjutada VO_2 max taset.

Hepsidiin on aga valk, mille ekspressioon suureneb põletikuliste reaktsioonide korral (sh koormusjärgne põletik), aga ka vitamiin D vaeguse puhul. Hepsidiin takistab raua omastamist ja see võib negatiivselt mõjuda keha rauavarudele ja VO₂ max tasemele (Dahlquist *et al.*, 2017). Ööpik *et al.* (2017) täheldasid vitamiin D vaeguses ajateenijatel ferritiini taseme olulist langust sõduri baaskursuse läbimise ajal, mille üheks põhjuseks võis olla hepsidiini taseme tõus. Seega eeldasime, et käesolevas uuringus aitab vitamiin D manustamine ferritiini taseme langust vältida. Ferritiini taseme ühesugune langus mõlemas grupis näitab aga, et vitamiin D kõrval on muid (ja ilmselt tugevama toimega) tegureid, mis treenivatel noortel meestel ferritiini taset mõjutavad.

Vitamiin D vaegus võib pärssida ka erütropoetiini – otseselt erütropoeesi stimuleeriva hormooni – sekretsiooni ning selle kaudu mõjutada vere hemoglobiini kontsentratsiooni ja VO₂ max taset (Li *et al.*, 2002). Meie uuringus vitamiin D manustamine vitamiin D vaeguses noortele meestele vere hemoglobiini kontsentratsioonis muutusi siiski esile ei kutsunud.

Uuringu tulemusi toetavad mitmed varasemad teadusuuringud, kus vitamiin D ja VO₂ max vahel ei ole leitud seoseid. Järgnevalt on põgusalt kirjeldatud mõned neist uuringutest.

Todd *et al.* (2017) poolt läbi viidud uurimus leidis, et D-vitamiini toidulisandina (3000 IU/p) saava grupi aeroobne võimekus ei ole uuringu lõpus korrelatsioonis mainitud grupi parema aeroobse võimekusega võrreldes platseebogrupiga. Katsealused olid noored terved regulaarselt treeningutel osalevad mehed ja naised, kellel oli tuvastatud vitamiin D vaegus (kaltsidioli kontsentratsioon seerumis <50 nmol/l). Kui uuringu alguses ei erinenud kumbki grupp teineteisest oluliselt kaltsidioli kontsentratsioonitasemest veres ega VO₂ max muutujate poolest (p=0,176), siis 12-nädalase uuringu lõpus oli VO₂ max suhe endiselt gruppide vahel sarnane, olgugi et keskmine kaltsidioli kontsentratsioon oli D-vitamiini saaval grupil oluliselt tõusnud võrreldes platseebogrupiga (vastavalt ~84 nmol/l vs 49 nmol/l).

Lithgow *et al.* (2018) uuringus selgus, et treenimata ning ülekaaluliste (KMI>30) keskealiste meeste ja naiste seas suurenes kaltsidioli kontsentratsioon D-vitamiini tarvitava (4000 IU/p) grupi seas ligi kaks korda võrreldes uuringu alguse ja ka platseebogrupiga. Uuring aga ei kinnitanud VO₂ max paranemist vitamiin D grupis võrreldes platseebogrupiga – pärast kuuenädalast kõrge intensiivsusega (HIIT – *high-intensity intermittent training*) treeningprogrammi läbimist paranes mõlema grupi VO₂ max tase ligi 10%, kuid D-vitamiini saava grupi tulemused ei erinenud statistiliselt oluliselt platseebogrupist (p=0,274).

Scholten *et al.* (2013) koostasid uuringu, et kajastada toidulisandina manustatava D-

vitamiini ja kvartsetiini toimet kombineerituna ja eraldi kehalistele parameetritele sh VO_2 max näitajatele noorte tervete ja kehaliselt aktiivsete meessoost katsealuste seas. Katsealustele ei koostatud eraldi treeningprogrammi, vaid neid juhendati säilitama oma seniseid treeningharjumusi: nii sagedust, kestust, kui ka intensiivsust. Kaheksanädalases uuringus jagati katsealused neljaks grupiks, kes said erinevaid preparaate: D-vitamiini tarbiv (4000 IU/p), kvartsetiini tarbiv (1000 mg/p), D-vitamiini ja kvartsetiini kombineerituna tarbiv ning platseebogrupp. Tulemused demonstreerisid ilmekalt kaltsiidiooni staatuse tõusu veres gruppidel, kes said toidulisandina D-vitamiini. Seega olid ja vitamiin D ja vitamiin D + kvartsetiini saava grupi kaltsiidiooni kontsentratsiooni tõus uuringu järgselt statistiliselt oluline gruppidevaheliselt ja grupisiselt. Käesolevas diskussioonis on kvartsetiini mõju kirjeldamine ebatähtis, kuid D-vitamiini manustava grupi tulemused VO_2 max muutustele toetavad käesoleva uuringu tulemusi. Scholten *et al.* (2013) ei kinnitanud ühegi grupi statistiliselt olulist muutust VO_2 max paranemisel kehaliselt aktiivsetel meestel. Uuringu läbiviijad viitavad, et on võimalik oletada VO_2 max paremaid tulemusi, kui vitamiin D manustamise doosid oleksid olnud suuremad, kui seda oli 4000 IU päevas, kuid nende uuringus limiteeris vitamiin D annuse suurust kohalik eetikakomitee lähtudes senisest päevasest ohutust vitamiin D kogusest (IOM, 2010). Käesoleva uuringu andmete põhjal saab järeldada, et ka kahekordse annuse päevasel manustamisel pole mõju VO_2 max tulemustele.

Käesoleva töö tulemusi ja neid toetavaid uuringuid analüüsid saab järeldada, et kolme kuu vältel D-vitamiini toidulisandina tarbivatel indiviididel ei ole märgatud piisavalt tõendeid, et D-vitamiini manustamine ajalises lõikes VO_2 max tulemusi parandaks. Sellest hoolimata on publitseeritud uuringuid, kus on tõestatud seose olemasolu organismi vitamiin D staatuse ja kõrgema kardiorespiratoorse võime vahel (Ardestani *et al.*, 2011; Marawan *et al.*, 2019). Nende uuringute puhul ei kasutatud D-vitamiini uuringus toidulisandina, vaid lähtuti vereanalüüsides, mis tuvastasid vitamiin D hetkestaatuse. Vereanalüüsides puhul leiti korrelatsioon, et kõrgema kaltsiidiooni kontsentratsiooniga katsealuste hulgas on kõrgemad VO_2 max näitajad. Samas teadvustatakse uuringutes, et ei ole selge tulemuste ühesuunalisus – see tähendab, et kõrgemad VO_2 max näitajad võivad tingida kõrgema kaltsiidiooni taseme veres niisamuti, kui see on vastupidi. Lisaks ei ole neis uuringuis katsealuste puhul võetud arvesse, kui aktiivsed on nad kehalise koormuse poolest või, kas nad tarbivad D-vitamiini toidulisandina. Seega vähendavad uuringute valiidsust uuritavate vähene kontroll uuringu ajal, mis loob võimaluse, et tervislikema eluviisidega ja regulaarsete liikumisharjumustega katsealused omasid suuremat ekspositsiooni UVB kiirgusele ja toitunud mitmekülgsemalt ning

seetõttu omasid paremaid VO₂ max tulemusi ja kõrgemat vitamiin D staatust organismis. Ardestani *et al.* (2011) ja Marawan *et al.* (2019) lisasid edasiste, kliiniliselt täpsemate ja paremate kontrolltingimustega uuringute läbiviimise vajaduse, mida käesolev magistritöö püüabki teha.

Käesoleva uuringu plussidest saab välja tuua uuringu heal tasemel organiseerituse, adekvaatse kontrollisüsteemi ja andmete kogumise objektiivsete meetoditega, tänu millele on uuringu objektiivsuse tase autori hinnangul piisavalt hea, et kaalukaid järeldusi teha. Objektiivsust parandab veelgi kaasajastatud ja täpse atribuutika kasutamine uuringus ja piisav uuritavate hulk. Uuringu miinusteks võib lugeda võrdlemisi suurt väljalangemise protsentiili – kõikidest alustanud uuritavatest katkestasid või ei suutnud uuringu kõiki kriteeriumeid täita 22% katsealust. Autor spekuleerib, et põhjuseks oli katsealuste poolt nõutav suur ajaline ja energeetiline ressurss uuringu tarbeks ja võrdlemisi piiratud võimalused individuaalsetele soovidele vastutulemises. Kuigi uuringu autorid juhendasid uuritavaid uuringuvälisel ajal mitte muutma oma elustiili, siis jäi uuritavatele võimalus tegeleda aladega, mis nende VO₂ maxi võis mõjutada.

6. JÄRELDUSED

Vitamiin D manustamine vitamiin D vaeguses noortele tervetele meestele kolme kuu vältel annusena 8000 IU päevas:

1. tõstab vereseerumi kaltsidiooni kontsentratsiooni 3,8-kordseks, keskmiselt tasemele 143 nmol/l, kuid ei mõjuta maksimaalset hapnikutarbimise võimet;
2. ei mõjuta hemoglobiini ega ferritiini kontsentratsiooni, hematokriti ega ka vererakkude arvu vere ruumalaühikus;
3. on parathormooni ja ioniseeritud kaltsiumi võrdlemisi stabiilse kontsentratsiooni alusel otsustades tervisele ohutu.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Ardestani A, Parker B, Mathur S, Clarkson P, Pescatello LS *et al.* Relation of vitamin D level to maximal oxygen uptake in adults. *American Journal of Cardiology*. 2011. 107(8): 1246-1249.
2. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & Biology*. 2014. 21(3): 319-329.
3. Calvo MS, Whiting S J, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004. 80(6): 1710-1716.
4. Carrillo AE, Flynn MG, Pinkston C, Markofski MM, Jiang Y *et al.* Effects of vitamin D supplementation during exercise training on strength and body composition. *Clinical Nutrition*. 2013. 32: 375-381.
5. Dahlquist DT, Stellingwerff T, Dieter BP, McKenzie DC, Koehle MS. Effects of macro- and micronutrients on exercise-induced hepcidin response in highly trained endurance athletes. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2017. 42(10): 1036-1043.
6. Davis JA. Direct Determination of Aerobic Power. In: Maud PJ, Foster C. *Physiological assessment of human fitness*. 2nd edition. Champaign: Human Kinetics. 2009. 9-18.
7. EFSA (The European Food Safety Agency). Scientific Opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal*. 2012. 10(7): 2813.
8. Fitzgerald JS, Peterson BJ, Warpeha JM, Wilson PB, Rhodes GS *et al.* Vitamin D status and VO₂peak during a skate treadmill graded exercise test in competitive ice hockey players. *The Journal of Strength and Conditioning Research*. 2014. 28(11): 3200-3205.
9. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F *et al.* Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *European Journal of Endocrinology*. 2009. 160(6): 965-71.
10. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev*. 2013. 34(1): 33-83.

11. Gregory SM, Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM *et al.* Changes in vitamin D are not associated with changes in cardiorespiratory fitness. *Clinical Medicine Research*. 2013. 2(4): 68-72.
12. Halliday TM, Peterson NJ, Thomas JJ, Kleppinger K, Hollis BW. Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011. 43(2): 335-343.
13. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. 25(4): 543-559.
14. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. 25(4): 531-541.
15. Heyward VH. *Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription*. Human Kinetics. Champaign. 2010.
16. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006. 116: 2062-2072.
17. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Current Drug Targets*. 2011. 12(1): 4-18.
18. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Annals of Epidemiology*. 2009. 19(2): 73-78.
19. Hollis BW. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Indicative of Vitamin D Sufficiency: Implications for Establishing a New Effective Dietary Intake Recommendation for Vitamin D. *The Journal of Nutrition*. 2005. 135(2): 317-322.
20. IOM (Institute of Medicine of the National Academies). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. 2010.
<http://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/Files/Report%20Files/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Vitamin%20D%20and%20Calcium%202010%20Report%20Brief.pdf> 04.04.2019
21. ISO (International Organization for Standardization). 21348. *Definitions of Solar Irradiance Spectral Categories*. 2004.
https://www.spacewx.com/pdf/SET_21348_2004.pdf 28.03.2019

22. Jastrzebska M, Kaczmarczyk M, Michalczyk M, Radziminski L, Stepień P *et al.* Can Supplementation of Vitamin D Improve Aerobic Capacity in Well Trained Youth Soccer Players? *Journal of Human Kinetics*. 2018. 61: 63-72.
23. Joyner MJ, Coyle EF. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *Journal of Physiology*. 2008. 586(1): 35-44.
24. Karefylakis C, Särnblad S, Ariander A, Ehlersson G, Rask E *et al.* Effect of Vitamin D supplementation on body composition and cardiorespiratory fitness in overweight men – a randomized controlled trial. *Endocrine*. 2018. 61: 388-397.
25. Koundourakis NE, Androulakis NE, Malliaraki N, Margioris AN. Vitamin D and exercise performance in professional soccer players. *PLoS One*. 2014. 9(7): e101659.
26. 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(1).
27. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ *et al.* (2002) 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation*. 2002. 110: 229-238.
28. Lithgow HM, Florida-James G, Leggate M. The combined effect of high-intensity intermittent training and vitamin D supplementation on glycemic control in overweight and obese adults. *Physiological Reports*. 2018. 6(9): e13684.
29. Marawan A, Kurbanova N, Qayyum R. Association between serum vitamin D levels and cardiorespiratory fitness in the adult population of the USA. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. 26(7): 750-755.
30. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J, Burckhardt P, Dawson-Hughes B. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis International*. 2009. 20(11): 1807-1820.
31. Owens DJ, Allison R, Close GL. Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges. *Sports Medicine*. 2018. 48(1): 3-16.
32. Parizadeh SM, Rezayi M, Jafarzadeh-Esfehani R, Avan A, Ghazizadeh H *et al.* Association of Vitamin D Status With Liver and Kidney Disease: Clinical Trials, and Cross-Sectional and Cohort Studies. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*. 2019. 28: 1-13.

33. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR *et al.* Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2018. 175: 125-135.
34. Pojednic RM, Ceglia L. The emerging biomolecular role of vitamin D in skeletal muscle. *Exercises and Sports Science Reviews.* 2014. 42(2): 76-81.
35. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR *et al.* A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. *Genome Research.* 2010. 20(10): 1352-1360.
36. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP *et al.* Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016. 134(24): e653-e699.
37. Scholten SD, Sergeev IN, Song Q, Birger CB. Effects of vitamin D and quercetin, alone and in combination, on cardiorespiratory fitness and muscle function in physically active male adults. *Open Access Journal of Sports Medicine.* 2015. 24(6): 229-239.
38. Zilmer M, Rehema A, Soomets U, Zilmer K. Inimkeha põhilised biomolekulid (meditsiiniliselt tähtsamad ülesanded) Inimorganismi metabolism (biokemism ja kliinilised aspektid). Tartu: Avita; 2015.
39. TAI (Tervise Arengu Instituut). Eesti toitumis- ja liikumissoovitused 2015. 2017.
40. Todd JJ, McSorley EM, Pourshahidi LK, Madigan SM, Laird E *et al.* Vitamin D3 supplementation using an oral spray solution resolves deficiency but has no effect on VO2 max in Gaelic footballers: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition.* 2017. 56: 1577-1587.
41. Todd JJ, Pourshahidi LK, McSorley EM, Madigan SM, Magee PJ. Vitamin D: recent advances and implications for athletes. *Sports Medicine.* 2014. 45(2): 213-229.
42. Trummer C, Pandis M, Verheyen N, Grübler MR, Gaksch M *et al.* Beneficial Effects of UV-Radiation: Vitamin D and beyond. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2016. 13(10): E1028.
43. Tsiaras W, Weinstock M. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Dermato Venereologica.* 2011. 91(2): 115-124.

44. Valtuena J, Gracia-Marco L, Huybrechts I, Breidenassel C, Ferrari M *et al.* Cardiorespiratory fitness in males, and upper limbs muscular strength in females, are positively related with 25-hydroxyvitamin D plasma concentrations in European adolescents: the HELENA study. *Quarterly Journal of Medicine*. 2013. 106: 809-821.
45. Wilson LR, Tripkovic L, Hart KH, Lanham-New SA. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D2 or vitamin D3 in future fortification strategies. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2017. 76(03): 392-399.
46. Ööpik V, Timpmann S, Rips L, Olveti I, Kõiv K *et al.* Anabolic adaptations occur in conscripts during basic military training despite high prevalence of vitamin D deficiency and decrease in iron status. *Military Medicine*. 2017. 182: e1810-e1818.

AUTORI LIHTLITSENTS

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Märt Lellsaar,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Vitamiin D toidulisandina manustamise mõju maksimaalse hapnikutarbimise võimele“, mille juhendaja on prof. Vahur Ööpik, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktis 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

20.05.2019