

# Randomizēta, placebo kontrolēta pētījuma rezultāti par dažādu D vitamīna spreja formu ietekmi uz D vitamīna līmeni asinīs

## Mārtiņš Borudušķis,

Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultātes pētnieks

## Anna Ramata – Stunda,

Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultātes pētniece

**Guna Bīlande**, uztura speciāliste, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte, Jūrmalas slimnīca, SIA *Aiwa Clinic*

**Aleksejs Derovs**, *Dr. med.*, internists, gastroenterologs, Rīgas Stradiņa universitātes asociētais profesors, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ambulatorā daļa. Latvijas Jūras Medicīnas centrs

Šis pētījums ir žurnāla "Latvijas Ārsts" 2020.gada oktobra numurā publicētā *in vitro* pētījuma *in vivo* turpinājums. Pētījuma mērķis bija noteikt kopējā D vitamīna uzkrāšanās efektivitāti organismā atkarībā no lietošanas devas un ilguma, kā arī salīdzināt divu dažādu D3 vitamīna produktu ar atšķirīgām bāzes formulācijām, relatīvās atšķirības, uzkrājoties organismā, papildus šos rādītājus piesaistot informācijai (korelējot) ar uztura paradumiem un dzīvesveidu.

## Materiāls un metodes

Pētījuma norises laiks bija viens mēnesis (30 dienas) no D3 vitamīna lietošanas uzsākšanas (pirmā grupa 10.02.2020.–12.03.2020.), kas bija nākamajā dienā no pirmreizējās asins nodošanas.

Izslēgšanas kritēriji: grūtnieces, nepilngadīgas personas, cilvēki ar garīgās veselības traucējumiem, papildus komplekso vitamīnu lietošana, kā arī personas, kurām sākotnējais D vitamīna līmenis neatbilda izvirzītajām pētījuma prasībām.

Asins paraugu laboratoriskā analīze tika veikta Centrālajā laboratorijā – Šarlotes ielā 1B, Rīgā. Pētījums tika veikts, izmantojot SIA *InCell* bāzes ar SIA *pharm&med* atbalstu.

Pētījuma dalībnieki tika iedalīti 3 grupās:

- 1. grupa – cilvēki ar D vitamīna līmeni 9–32,5 ng/ml, kuri lietoja mikroemulsijā iestrādātu holekalciferolu (*LYL micro*®, tekstā arī "A grupa") 4000SV/2x/d, pēc ēšanas, no rīta un vakarā, produktu pirms lietošanas kārtīgi sakratot;
- 2. grupa – cilvēki ar D vitamīna līmeni 7,9–31,2 ng/ml, kuri lietoja nano daļiņās iestrādātu holekalciferolu (*LYL EFFUSIO*® tekstā arī "B grupa") 4000SV/2x/d, pēc ēšanas, no rīta un vakarā, produktu pirms lietošanas kārtīgi sakratot;
- kontroles grupa, cilvēki ar D vitamīna līmeni 14,6–34,9 ng/ml, kuri lietoja placebo produktu 2x/d, pēc ēšanas, no rīta un vakarā, produktu pirms lietošanas kārtīgi sakratot (turpmāk tekstā "placebo").

Izmeklējamais materiāls: venozās asinis ar antikoagulantu (*K2EDTA*, 5,4 mg) un serums.

Izmantotās iekārtas: *Abbott Architect* (klīniskā ķīmija, imūnķīmija, 25-OH vitamīna D noteikšana), ražotājs – Ilinoisa, ASV.

## Datu statistikas apstrāde

Primārie pētījuma rezultāti tika analizēti, izmantojot t-testu un ANOVA analīzi. Kur tas ir attiecināms, tika aprēķināts Pīrsona korelācijas koeficients. Datu analīzei izmantoja *GraphPad Prism 8* programmatūru. Anketēšanas datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammu *SPSS (Statistical Package of the Social Science)* v.23.0. un *MS Excel 2017*:

- pētījuma datu aprakstīšanai tika izmantota aprakstošā statistika ar centrālās tendences un izkliedes rādītājiem;
- savstarpējo sakarību novērtēšanai tika izmantota korelāciju analīze, izmantojot *Spearman rho* testu;
- vidējo rādītāju salīdzināšanai starp grupām izmantoja *Mann-Whitney U* testu;
- grupu savstarpēju salīdzināšanu veica ar *Pearson Chi square* testu;
- statistisks nozīmīgums pieņemts – ja  $p < 0,05$ .

Visi pētījuma dalībnieki parakstīja speciālo piekrišanas formu. Pētījuma laikā – gan sākumā, gan beigās tika veikta arī uztura un dzīvesveida paradumu anketēšana, lai veiktu korelāciju ar kopējā D vitamīna rādītājiem asinīs. Netika prasīti un izmantoti nekādi ie-

priekšējo analīžu rezultāti. Pētījuma vajadzībām divos speciālos stobriņos tika paņemti pa 6 ml asiņu – viens stobriņš pētījuma sākumā, otrs – pētījuma beigās. Visi pētījumā iegūtie individuālie analīžu rezultāti tika kodēti un ir pieejami tikai pētījuma veicējiem, kā arī, pētījumam beidzoties, pēc pieprasījuma katrai personai tika izsūtīti individuālo analīžu rezultāti. Pētījuma veikšanai tika saņemta LU KRMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisijas atļauja.

## Rezultātu analīze un diskusija

Pētījumā uz pirmo vizīti tika aicināti 158 dalībnieki (gan vīrieši, gan sievietes vecumā no 18 līdz 60 gadiem). Izvērtējot pirmreizējo analīžu rezultātus, uz otro analīzi pēc iekļaušanas kritērijiem tika aicināti 116 dalībnieki, bet atkārtotas analīzes nodeva 114 dalībnieki. Pēc izslēgšanas kritērijiem pētījumam kvalificējās 111 dalībnieki, no kuriem 84 cilvēki lietoja D3 vitamīnu ar atšķirīgu bāzes sastāvu. No tiem 41 dalībnieks lietoja mikroemulsijā iestrādātu holekalciferolu (pirmā jeb A grupa) un 43 dalībnieki lietoja nano daļiņās iestrādātu holekalciferolu (otrā jeb B grupa), bet 27 cilvēki nelietoja ne konkrēto, ne arī kādus citus D vitamīnu saturošus preparātus un tika iekļauti placebo grupā (trešā jeb kontroles grupa).

Analizējot literatūras datus, ir jāsecina, ka, kaut arī pētījumā iekļautais cilvēku skaits ir salīdzinoši neliels, ir vairāki pētījumi, kas operē ar līdzīgiem vai pat ar mazākiem pētījuma dalībnieku skaitļiem, realizējot pētīju-

mu salīdzinoši īsā laika periodā un attiecīgi, izdarot secinājumus. Jāpiebilst, ka vairākiem pētījumiem ir ļoti atšķirīga metodoloģija un kvalitāte, kas līdz ar to bieži apgrūtinā metaanalīžu veidošanu, uz ko norāda vairāki autori. Piemēram, *Negar Naderpoor* ar līdzautoriem, veicot randomizētu pētījumu, kas tika publicēts 2019. gadā, pievērsās visai mūsdienīgai tēmai – fēču mikrobiotai, proti, tās saiknei ar papildus D vitamīna uzņemšanu, un iekļāva tajā tikai 32 dalībniekus. [1] *Manjunath Havalappa Dodamani* ar līdzautoriem pētīja D vitamīna papildus uzņemšanu pacientiem ar astmu, ko pasliktina alerģiskā bronhopulmonārā aspergiloze, iekļaujot pētījumā vēl mazāk – tikai 30 dalībniekus. [2] *Hajar Mazahery* ar līdzautoriem, īstenojot randomizētu kontrolētu pētījumu, kura mērķis bija izpētīt Omega-3 un D vitamīna ārstniecisko efektivitāti bērniem ar autisma spektra traucējumiem, sākotnēji bija iekļāvis 111 bērnu, taču vēlāk šis sākotnējais skaits sarucis par 34%, un šādu piemēru literatūrā ir daudz. [3]

No kopējā pētījumā iekļauto dalībnieku skaita, 31 dalībnieks bija vīrietis un 80 sievietes. Visplašāk pārstāvētās vecuma grupas bija 30–39 gadi, kas veidoja 54,80% no kopējā vīriešu dalībnieku skaita un 36,30% no kopējā sieviešu dalībnieku skaita. Otrajā vietā pēc pārstāvētības bija 40–49 gadu vecuma grupa ar attiecīgu vīriešu īpatsvaru 19,40% un sieviešu – 26,30% no kopējā pētījumā iekļauto dalībnieku skaita (*skat. 1. attēlu*). Pētījumā iekļauto dalībnieku vecuma un konkrētā produkta lietošanas grupu sadalījums bija līdzīgs. Pētījumā netika konstatēta statistiski nozīmīga demogrāfisko rādītāju ietekme uz D vitamīna līmeņa izmaiņām.

## D vitamīna koncentrācijas izmaiņas

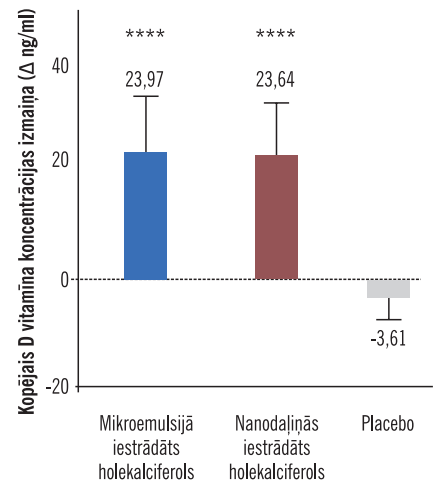
Pētījumu uzsākot, A grupas (mikroemulsijā iestrādāts holekalciferols) dalībniekiem kopējā vitamīna D koncentrācija serumā bija robežās no 9,0 līdz 32,5 ng/ml (vidēji  $21,7 \pm 7,19$  ng/ml). B grupas (nano daļiņās iestrādāts holekalciferols) dalībnieku kopējā D vitamīna koncentrācija serumā bija robežās no 7,9 līdz 31,2 ng/ml (vidēji  $21,5 \pm 5,7$  ng/ml). Kontroles (placebo) grupas dalībnieku kopējā D vitamīna koncentrācija serumā, uzsākot pētījumu, bija robežās no 14,6 līdz 34,9 ng/ml (vidēji  $24,7 \pm 6,36$ ).

Pētījuma beigās A grupas (mikroemulsijā iestrādāts holekalciferols) dalībnieku kopējā vitamīna D koncentrācija serumā bija robežās no 21,3 līdz 66,1 ng/ml (vidēji  $45,7 \pm 10,02$  ng/ml). Visiem šīs grupas dalībniekiem tika novērots D vitamīna koncentrācijas pieaugums. B grupas (nano daļiņās iestrādāts holekalciferols) dalībniekiem pētījuma beigās kopējā D vitamīna koncentrācija serumā bija robežās no 24,9 līdz 72,5 ng/ml (vidēji  $45,1 \pm 9,73$  ng/ml). Visiem grupas dalībniekiem tika novērota D vitamīna līmeņa koncentrācijas pieaugums. Kontroles (placebo) grupas dalībnieku D vitamīna līmenis serumā, pētījumu pabeidzot, bija robežās no 11,8 līdz 31,8 ng/ml (vidēji  $21,1 \pm 5,94$  ng/ml). Visiem kontroles grupas dalībniekiem, izņemot trīs, tika novērots kopējā D vitamīna līmeņa serumā samazinājums.

Analizējot izmaiņas un salīdzinot ar pētījuma sākumu, A grupā kopējais D vitamīna līmenis pieauga par 5,9 līdz 44,4 ng/ml (vidēji par  $23,97 \pm 9,81$  ng/ml), B grupā D vitamīna līmenis pieauga par 5,5 līdz 49,3 ng/ml (vidēji par  $23,64 \pm 9,27$  ng/ml), sa-

Kopējā D vitamīna koncentrācijas izmaiņas (starpība starp koncentrāciju pētījumu uzsākot un pētījumu pabeidzot) pa grupām, ng/ml. Pārtrauktā līnija apzīmē stāvokli pētījumu uzsākot (\*\*\*\*  $p < 0,0001$ )

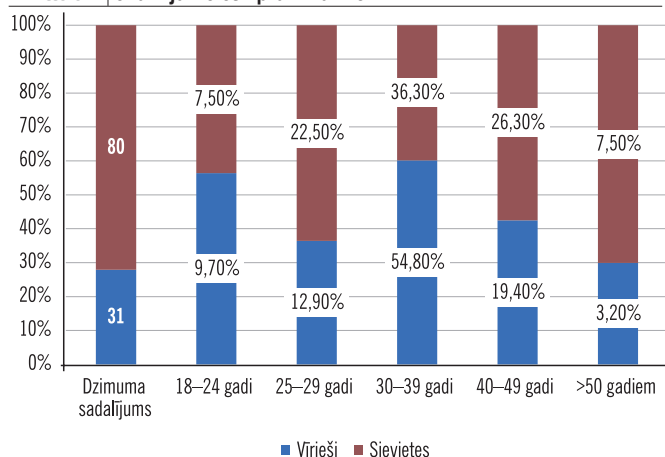
3. attēls



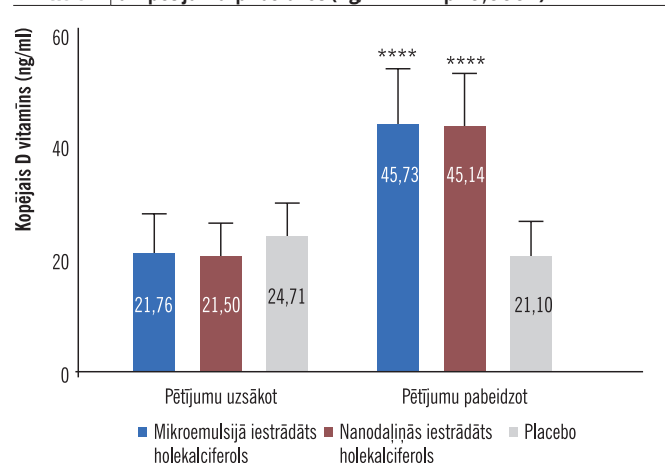
vukārt kontroles grupā 25 dalībniekiem tika novērots D vitamīna līmeņa samazinājums par 0,1 līdz 10,9 ng/ml (vidēji  $4,0 \pm 3,5$  ng/ml). Trīs kontroles grupas dalībnieku gadījumā tika novērots neliels D vitamīna līmeņa pieaugums par 1,3, 0,9 un 0,1 ng/ml. Kopējās D vitamīna koncentrācijas atšķirības starp placebo grupu un abām produktus lietojušajām grupām ir statistiski nozīmīgas (*skat. 2. un 3. attēlu*).

Turklāt papildus tika analizēta korelācija starp kopējā D vitamīna līmeni un tā pieaugumu pētījuma beigās. Gan A, gan B grupā tika novērota negatīva korelācija (Pirsona korelācijas koeficients attiecīgi  $r = -0,773$  un  $r = -0,718$  pie statistiskās nozīmības  $p < 0,0001$ ), respektīvi, mazāka sākotnējā lī-

1. attēls Pētījumā iekļauto dalībnieku vecuma struktūra un sadalījums starp dzimumiem



2. attēls Kopējā D vitamīna koncentrācija serumā pētījumu uzsākot un pētījumu pabeidzot (ng/ml) \*\*\*\*  $p < 0,0001$



meņa gadījumā tika novērots izteiktāks kopējā D vitamīna līmeņa pieaugums.

Kā jau tika minēts iepriekšējā rakstā, neskatoties uz to, ka tas ir komerciāli pieejams, maz ir zināms par perorālā D vitamīna efektivitāti, kas galvenokārt uzsūcas mutes dobumā – zemmēles un aukslēju membrānās, nevis kuņģa-zarnu traktā. Jaunākie pierādījumi arī liecina, ka iekšķīgi lietojams D vitamīns var nodrošināt paātrinātu absorbcijas ceļu salīdzinājumā ar kapsulām, un var būt piemērots tiem, kam ir gremošanas trakta malabsorbcija. [4] Tādēļ šobrīd parādās publikācijas no dažādu pētnieku grupām, kas analizē šo salīdzinoši jauno D vitamīna formu efektivitāti. Piemēram, jāpieņem Īrijas pētnieku grupa, kas randomizēta pētījuma ietvaros, kaut gan ar mazāku pacientu skaitu, secināja, ka D3 vitamīns orālā spreja formā ir vienlīdz efektīva alternatīva kapsulētām formām veselīgiem pieaugušajiem. [5]

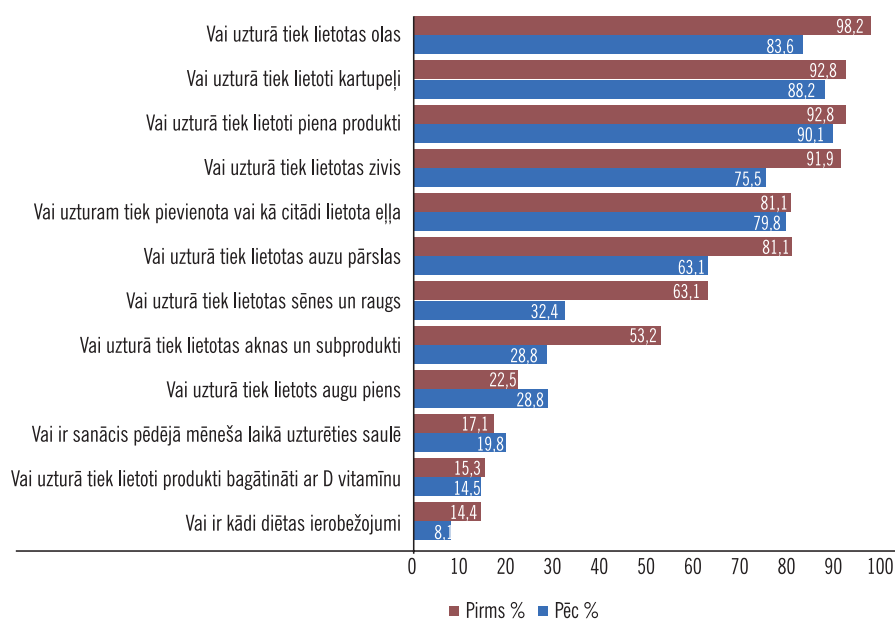
## Blakusslimības

Anketēšanas rezultātā tika iegūta informācija arī par pētījuma dalībnieku blakusslimībām, kas varētu ietekmēt D vitamīna rādītājus asinīs. Kopumā gandrīz trešdaļa jeb 30 dalībnieki atzīmēja, ka viņiem nav nekādu blakusslimību, savukārt, viena vai divas blakusslimības bija attiecīgi 19 (18,6%) un 17 (16,7%) dalībniekiem. Kā biežākās pētījuma dalībnieku blakusslimības minētas muguras sāpes (38%), nespēks un nogurums (50,1%), locītavu sāpes un stīvums (23,9%), matu izkrišana (19,5%) un muskuļu krampji (18%). Pētījuma dalībnieku blakusslimības un to kombinācijas bija likumsakarīgas un nekādas netipiskas korelācijas netika novērotas. Kopumā anamnēzes datus izteiktas korelācijas ar D vitamīna līmeni asinīs netika atrastas.

## Ēšanas paradumi

Analizējot pētījuma dalībnieku uztura paradumus, var secināt, ka dalībniekiem kopumā bija liela uzturā lietoto produktu

## 4. attēls | Pētījumā iekļauto dalībnieku uztura paradumu izmaiņas pētījuma laikā



daudzveidība – 85% no dalībniekiem lietoja vismaz 6 dažādus no anketā uzskaitītajiem produktiem.

Pēc uztura paradumu anketēšanas var secināt, ka pētījuma laikā samazinājās gan pētījuma dalībnieku uztura dažādība (pēc pētījuma vismaz 6 no anketā uzskaitītajiem produktiem lietoja vairs tikai 58% –, par 27% mazāk nekā iepriekš), gan arī D vitamīnu saturošo produktu patēriņš ikdienā. Neskatoties uz to, ka pētījuma dalībnieki pētījuma laikā retāk ēda zivis un olas nekā to uzsākot, D vitamīna līmenis pieauga, kas papildus norāda uz formulējumu efektivitāti un to, ka D vitamīna līmeņa pieaugums netika papildināts ar pārtikas produktiem (skat. 4. attēlu).

Interesanti, ka, lai arī 95,5% pētījuma dalībnieku apliecināja, ka, viņuprāt, ir nepieciešams ikdienā papildus uzņemt D vitamīnu uztura bagātinātāju formā, kā arī, ka tas būtu jādara visa gada garumā (94,5%), aptaujājot pētījuma dalībniekus par regulāru D vitamīna papildus uzņemšanu, noskaidrojās, ka lielākā daļa dalībnieku (57,7%) papildus D vitamīnu uzņēma tikai gada tumšajā

un aukstajā laikā. Nekad D vitamīnu papildus nebija lietojuši 28,8% dalībnieku, bet visu gadu to lietoja tikai 13,5% jeb 15 no pētījumā iekļautajiem dalībniekiem. Šis fakts norāda uz to, ka ir nepieciešams papildus izglītot iedzīvotājus, uzsverot D vitamīna lomas nozīmi organismā un informējot tos par tā papildus uzņemšanas iespējām mūsu platuma grādos. Būtiski ir arī atzīmēt, ka 85,6% pētījuma dalībnieku piekrit apgalvojumam, ka D vitamīns izsmidzināmā jeb spreja formā ir ērtāks lietošanā salīdzinājumā ar D vitamīnu saturošām kapsulām, tabletēm un pilieniem.

## Secinājumi

Mikroemulsijā iestrādāts holekalciferols (LYL *micro*<sup>®</sup>) un nano daļiņās iestrādāts holekalciferols (LYL *EFFUSIO*<sup>®</sup>), kas lietoti divas reizes dienā, efektīvi palielina kopējā D vitamīna līmeni serumā viena lietošanas mēneša laikā. Perspektīvā ir nepieciešami plašāki pētījumi, kas ļautu uzkrāt lielāku pierādījumu bāzi par D vitamīna līmeņa koncentrācijas izmaiņām.

## Literatūra

- Naderpoor N., Mousa A., Arango L.F.G. et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Faecal Microbiota: A Randomised Clinical Trial. *Nutrients*. 2019 Dec; 11(12): 2888.
- Dodamani M.H., Muthu V., Thakur R. et al. A randomised trial of vitamin D in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Mycoses*. 2019 Apr; 62(4): 320–327. doi: 10.1111/myc.12879
- Mazahery H., Conlon C.A., Beck K.L. et al. A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Mar; 187: 9–16.
- M.C. Satia, A.G. Mukim, K.D. Tibrewala, M.S. Bhavsar. A randomized two way cross over study for comparison of absorption of vitamin D3 buccal spray and soft gelatin capsule formulation in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Nutr J*. 2015; 14: 114.
- Joshua J. Todd, Emeir M. McSorley, L. Kirsty Pourshahidi et al. Vitamin D3 supplementation in healthy adults: a comparison between capsule and oral spray solution as a method of delivery in a wintertime, randomised, open-label, cross-over study. *British Journal of Nutrition* (2016), 116, 1402–1408.