

CHRISTEL LAMBERG-ALLARDT
MMT, professori

SUVI T. ITKONEN
ETT, dosentti, tutkijatohtori

Helsingin yliopisto, elintarvike- ja ravitsemustieteiden osasto

D-vitamiinin liian vähäisen ja liiallisen saannin terveysvaikutukset

- Vakava D-vitamiinin puute johtaa lapsilla riisitautiin ja aikuisilla osteomalasiaan.
- Pieni 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuus on ollut havainnoivissa tutkimuksissa yhteydessä kansantautien esiintyvyyteen, mutta uudet laajat meta-analyysit eivät tue vitamiinisupplementaation ehkäisevää vaikutusta.
- D-vitamiinisupplementaatio ei ole vähentänyt kaatumisia, luunmurtumia tai kansantauteja, jos 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuus on ollut lähtötilanteessa riittävä.
- D-vitamiinimyrkytys on erittäin harvinainen mutta voi johtaa hyperkalsemiaan ja siihen liittyviin komplikaatioihin.

D-vitamiinin vaikutukset terveyteen ovat kiinnostaneet pitkään sekä tiedeyhteisöä että yleisöä. Aiheesta on julkaistu tuhansia tieteellisiä artikkeleita viime vuosina.

Tärkeimmät D-vitamiinin lähteet ovat aurionvalon UVB-säteilyn vaikutuksesta ihossa syntyvä D₃-vitamiini sekä ravinnosta tai ravintolisistä saatava D₃- tai D₂-vitamiini (1). D-vitamiinin tärkeimmät aineenvaihduntatuotteet ovat 25-hydroksi-D-vitamiini (25(OH)D), jota muodostuu maksassa, sekä biologisesti aktiivinen 1,25-dihydroksi-D-vitamiini (1,25(OH)₂D), jota muodostuu 25(OH)D:stä pääasiassa munuaisissa.

mishäiriö. Potilailla todetaan tyypillisesti kallon luiden pehmeys, helminauhamuutos rintakehällä, kasvurustojen liikkakasvu ja säärien taipuminen varukseen. Veren kalsiumpitoisuuden pieneneminen saattaa johtaa kouristuksiin, jotka voivat olla taudin ensioire. Vaikeissa tapauksissa lapsi on hypotoninen ja kasvaa huonosti.

Riisitauti on Suomessa nykyään harvinainen D-vitamiinilisän käytön vuoksi, mutta sen riski täytyy yhä ottaa huomioon erityisesti tummaihoisilla lapsilla (2).

Osteomalasia

Aikuisilla D-vitamiinin puute johtaa osteomalasiaan. Se on luuston yleinen häiriötila, jossa luun matriksi ei mineralisoidu normaalisti, koska kalsiumin ja fosfaatin imeytyminen on heikentynyt. Osteomalasia johtaa luun pehmenemiseen ja mekaanisten ominaisuuksien heikkenemiseen. Osteomalasiassa lisäkilpirauhashormonin pitoisuus veressä suurenee, mikä edistää luun hajoamista (2).

Osteoporoosi, kaatumiset ja luunmurtumat

D-vitamiinin puute ei sinänsä johda osteoporoosiin. Poikkileikkaustutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että D-vitamiinin puute on yhteydessä luun pieneen mineraalitiheyteen, suurentuneeseen kaatumisriskiin ja lonkkaluunmurtumiin.

Vuosien mittaan on tehty runsaasti satunnaistettuja kontrolloituja interventiotutkimuksia (randomized controlled trial, RCT), joissa tutkittaville on annettu D-vitamiinilisää (ns. D-vitamiinisupplementaatio). Vastemuuttujina ovat olleet luun mineraalitiheys, kaatumiset tai

KIRJALLISUUTTA

- 1 Lamberg-Allardt C, Brustad M, Meyer H, Steingrimsdóttir L. VITAMIN D - A systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations Food Nutr Res 2013 Oct 3;57. doi: 10.3402/fnr.v57i0.22671.
- 2 Lamberg-Allardt C, Kröger H. Ravitsemus ja luusto. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Duodecim 2012;314–23.
- 3 Chung M, Balk EM, Brendel M ym. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence Report/Technology Assessment 2009;1831–420.

Ilman D-vitamiinilisää Suomessakin esiintyisi riisitautia etenkin imeväisikäisillä.

- 4 Cranney A, Horsley T, O'Donnell S ym. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence Report/Technology Assessment 2007;158:1–235.
- 5 Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2, 2009, CD000227.

Seerumin/plasman 25(OH)D-pitoisuutta pidetään elimistön D-vitamiinitilan merkkiaineena, kun taas 1,25(OH)₂D:tä voidaan tietyissä tapauksissa käyttää kliinisessä työssä esim. munuaistautien seurannassa. 25(OH)D-pitoisuutta ≥ 50 nmol/l pidetään riittävänä. Pohjoisilla leveysasteilla, kuten Suomessa, UVB-säteilyä ei ole riittävästi lokakuun ja maaliskuun välisenä aikana, jolloin D-vitamiinia ei muodostu iholla lainkaan (1).

D-vitamiinin puute

Riisitauti

Lapsilla D-vitamiinin puute johtaa riisitautiin, joka on kalsiumin ja fosfaatin riittämättömyydestä imeytymisestä johtuva luuston mineralisoi-

- 6 Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 2014. CD000227.
- 7 Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG ym. Vitamin D and calcium: A systematic review of health outcomes (update) evidence report/ technology assessment No. 217. Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00006-I. AHRQ Publication No. 14-E004-EF. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, USA, 2014.
- 8 Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:847-58. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1.
- 9 Bolland MJ, Grey A. A case study of discordant overlapping meta-analyses: Vitamin D supplements and fracture. *PLoS One* 2014;9:e115934. doi: 10.1371/journal.pone.0115933
- 10 Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017;318:2466-82.
- 11 Smith LM, Gallagher JC, Kaufmann M, Jones G. Effect of increasing doses of vitamin D on bone mineral density and serum N-terminal telopeptide in elderly women: a randomized controlled trial. *J Intern Med* 2018;284:685-93. doi: 10.1111/joim.12825
- 12 Reid IR. High-dose vitamin D: Without benefit but not without risk. *J Intern Med* 2018;284:694-6. doi: 10.1111/joim.12836.
- 13 Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med* 2010;235:1034-45.
- 14 Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C ym. Management of endocrine disease: Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency; a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019 Feb 1. pii: EJE-18-0736.R1. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
- 15 Wei Z, Zhang J, Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze and eczema: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:612-9.

murtumat. Tutkimukset ovat vaihdelleet kesto- taan muutamasta kuukaudesta vuosiin. Myös päivittäiset D-vitamiiniannokset ovat vaihdelleet. Tutkittavina ovat olleet eri-ikäiset iäkkäät hyväkuntoisista laitoshoidossa oleviin.

Viime vuosina on julkaistu runsaasti systemaattisia kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyysijä liittyen 25(OH)D-pitoisuuksiin ja luustoon (3-7). Kontrolloiduista kokeellisista tutkimuksista tehdyt analyysit ovat viitanneet siihen, että samanaikainen D-vitamiini- ja kalsiumsupplementaatio estää kaatumisia ja luunmurtumia laitoshoidossa olevilla iäkkäillä, joiden 25(OH) D-pitoisuudet ovat alkuilanteessa riittämättömät.

Tuoreimmat meta-analyysit (v. 2012-14) eivät ole tukeneet tätä tulosta (8). Meta-analyysien tulkintaa mutkistaa tutkimusten heterogeenisyys: tutkittavien ikä, terveydentila, 25(OH)D-alkutilanne, D-vitamiinisupplementaation määrä ja tutkimusten pituus vaihtelevat (9).

D-vitamiinisupplementaatio yhdessä kalsiumlisän kanssa tai ilman ei vaikuttanut lonkkamurtumien esiintyvyyteen kotona asuvilla vanhuksilla, osoitti systemaattinen katsaus ja meta-analyysi, joka sisälsi 33 RCT-tutkimusta ja 51 145 henkilöä vuosilta 2006-16 (10).

Vuonna 2018 Bolland ym. (8) tekivät D-vitamiinisupplementaation vaikutuksista uuden meta-analyysin, joka sisälsi 81 RCT-tutkimusta. Tutkittavia oli kaikkiaan 53 537. Tulokset osoittivat, että supplementaatio ei estänyt luunmurtumia tai kaatumisia eikä sillä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta luun mineraalitiheyteen. Myöskään pienten ja isojen D-vitamiiniannosten välillä ei ollut eroja.

Tämän meta-analyysin jälkeen Smith ym. (11) julkaisivat interventiotutkimuksen, jossa annettiin erisuuruista D-vitamiiniannoksia (10-120 µg/vrk) 12 kk:n ajan. Tutkittavien seerumin 25(OH)D-pitoisuudet interventioon alussa olivat alle 50 nmol/l. Tulokset osoittivat, että D-vitamiinisupplementaatio ei vaikuttanut luun mineraalitiheyteen tai luun aineenvaihduntaan.

Reid (12) tulkitsi Smithin ym. (11) tutkimusta todeten, että D-vitamiinisupplementaatiolla voidaan tehokkaasti hoitaa varsinaista D-vitamiinin puutetta, kuten riisitautia ja osteomalasia. Se ei kuitenkaan tuota lisähyötyä luustolle tai muille elimille, kun 25(OH)D-pitoisuuksien lähtötaso on yli 30 nmol/l.

Luustoon liittymättömät sairaudet ja kuolleisuus D-vitamiinireseptoria (vitamin D receptor, VDR) esiintyy lähes kaikissa elimistön soluissa. D-vitamiinin aktiivisella aineenvaihduntatuotteella, 1,25(OH)₂D:lla, on siten reseptorinsa kautta monta vaikutuskohtaa elimistössä (13). Tärkein rooli on kalsiumin aineenvaihdunnassa. Soluviljelmä tutkimukset, eläinkokeet ja kliiniset assosiaatiotutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että 1,25(OH)₂D osallistuu elimistössä myös moneen muuhun toimintaan luuston ulkopuolella.

25(OH)D-pitoisuuden tai D-vitamiinin saannin yhteyksistä luustoon liittymättömien sairauksien esiintyvyyteen on julkaistu monia havainnoivia tutkimuksia (14). Tällaisia sairauksia ovat mm. diabetes, sydän- ja verisuonitaudit, syövät ja masennus. Näiden sairauksien ja pienten 25(OH)D-pitoisuuksien välillä on havaittu yhteyksiä, mutta näistä havainnoivista tutkimuksista ei voi päätellä syy-seuraussuhdetta. D-vitamiinin yhteyksiä myös astman, atoopisen ihottuman ja allergisten sairauksien kehittymiseen on tutkittu paljon (esim. 15,16). Laadukasta interventiotutkimusdataa on kuitenkin rajallisesti (17).

Viime vuosina on tehty monta laajaa systemaattista katsausta meta-analyyseineen D-vitamiinin puutteeseen, D-vitamiinisupplementaatioon ja tautien ilmaantuvuuteen liittyen. Uutta aineistoa on saatu kontrolloiduista tutkimuksista, mutta valitettavasti vain harva niistä on suunniteltu muihin kuin luuston terveyteen liittyviin päätetapahtumiin.

Uusina lähestymistapoina on käytetty yksittäisten potilaiden tietoihin (IPD, individual patient data) perustuvaa meta-analyysia ja geeni-polymorfioita hyödyntävää mendelististä satunnaistamista.

Vuonna 2017 julkaistiin systemaattinen katsaus, jossa vedettiin yhteen tuloksia systemaattisista katsauksista ja meta-analyyseistä, jotka oli tehty eri päätemuuttujia tarkastelleista kontrolloiduista tutkimuksista (18). Katsaus sisälsi 54 systemaattista katsausta meta-analyyseineen sisältäen kaiken kaikkiaan 210 RCT-tutkimusta.

Suurimmassa osassa meta-analyyseistä ja yksittäisistä RCT-tutkimuksista ei havaittu D-vitamiinisupplementaatiolla olevan vaikutuksia sydän- ja verisuonitauteihin, tyyppin 2 diabetekseen, painonpudotukseen tai syöpiin. D-vitamiinisupplementaatiolla oli positiivinen vaikutus

- 16 Pacheco-González RM, García Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:243–53.
- 17 Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL ym. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5:881–90.

Erityisesti on huolehdittava, että kasvuikäiset saavat D-vitamiinia suositusten mukaisesti.

- 18 Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD ym. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One* 2017;12:e0180512. doi: 10.1371/journal.pone.0180512
- 19 Gaksch M, Jorde R, Grimnes G ym. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 2017; 16:12:e0170791. doi: 10.1371/journal.pone.0170791
- 20 Binkley N, Sempas CT, Vitamin D Standardization Program (VDSP). Standardizing vitamin D assays: the way forward. *J Bone Miner Res* 2014;29:1709–14.
- 21 Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019 Feb 22. pii:mdz059. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz059>
- 22 Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper ym. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i658
- 23 Vimalaswaran KS, Cavadinio A, Berry DJ ym. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:719–29. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70113-5

liittyy masennukseen (yhdessä neljästä meta-analyysistä), verenpaineeseen (2/9), hengitystieinfektioihin (3/7) ja kuolleisuuteen (8/12).

On syytä huomata, että suurin osa interventioista oli suunniteltu luuston terveyteen liittyviä päätemuuttujia varten, joten valtaosa käsitellyistä muuttujista oli sekundaarisia päätemuuttujia. 25(OH)D-pitoisuudet olivat intervention alussa alle 50 nmol/l vain puolessa interventio-tutkimuksista, ja vain kolmasosassa tutkimuksista sisäänottokriteerinä oli pieni 25(OH)D-pitoisuus.

Gakschin ym. (19) meta-analyysissä tarkasteltiin standardoidun seerumin 25(OH)D-pitoisuuden ja kuolleisuuden välistä yhteyttä käyttämällä yksittäisten potilaiden tietoja (IPD) kahdeksasta seurantalutkimuksesta (mediaaniseurantaa-aika 10,5 v), joista seitsemän oli väestöä edustavia tutkimuksia. 25(OH)D-pitoisuudet standardoitiin nk. VDSP-protokollan (Vitamin D Standardization Program) (20) mukaan, jolloin ne olivat keskenään täysin vertailukelpoisia.

Verrattuna ryhmään, jossa 25(OH)D-pitoisuudet olivat välillä 75– ≤ 100 nmol/l, kokonaiskuolleisuuden riskitiheysuhteet vaihteluväliseen olivat suurempia kuin yksi ryhmässä, jotka kattoivat pitoisuudet alle 50 nmol/l. Tämä osoittaa suurentunutta kuolleisuusriskiä, kun 25(OH)D-pitoisuus on pieni.

Tulokset olivat samansuuntaisia sydäntautikuolleisuudessa, mutta yhteyttä syöpäkuolleisuuteen ei havaittu. Kuolleisuusriski ei suurentunut suurimmilla 25(OH)D-pitoisuuksilla (> 125 nmol/l) (19).

Tuore meta-analyysi puolestaan havaitsi, että D-vitamiinisupplementaatio ei vähentänyt syöpien ilmaantuvuutta. Sen sijaan syöpäkuolleisuus oli vähäisempää D-vitamiinisupplementaatiota saaneissa ryhmässä (21).

Yksittäisten potilaiden tietoja (IPD) käytettiin aineistona myös meta-analyysissä, jossa tutkittiin D-vitamiinisupplementaation vaikutusta akuuttiin hengitystieinfektioon (22). Analyysissä oli 10 933 tutkittavaa 25 RCT-tutkimuksesta, joista 14 oli suunniteltu tätä päätetapahtumaa

varten. D-vitamiinisupplementaatio suojasi tutkittavia akuutilta hengitystieinfektioilta. Voimakkain vaikutus havaittiin tutkittavilla, joilla oli pienet 25(OH)D-pitoisuudet, ja tutkittavilla, jotka eivät saaneet isoja kerta-annoksia.

Jolliffen ym. (17) seitsemän RCT-tutkimusta ja 955 tutkittavaa sisältäneessä IPD-meta-analyysissä D-vitamiinisupplementaatio hidasti kortikosteroidilla hoidettavan astman pahenemista. Tutkijat eivät havainneet lähtötilanteen 25(OH)D-pitoisuuksista johtuvaa eroa D-vitamiinisupplementaation vaikutuksissa.

Mendelististä satunnaistamista on käytetty tutkittaessa D-vitamiinin puutteen kausaalista yhteyttä mm. eri syöpämuotoihin, tyypin 2 diabetekseen, verenpaineeseen ja kognitiivisiin toimintoihin (23–26). Analyysissä käytetyt yhden emäksen polymorfiat (single nucleotide polymorphisms, SNP) liittyvät 25(OH)D:n muodostumiseen ja aineenvaihduntaan vaikuttaviin geeneihin. Tällä lähestymistavalla ei ole löydetty kausaalista yhteyttä 25(OH)D-pitoisuuksien ja eri syöpien (25), tyypin 2 diabeteksen (24) ja kognitiivisen suoriutumisen (26) välillä. Yhdessä analyysissä (23) pienet 25(OH)D-pitoisuudet olivat yhteydessä verenpaineeseen.

D-vitamiinin liikasaannin vaikutukset

Kansainväliset saantisuositukset määrittelevät D-vitamiinin turvalliseksi enimmäissaanniksi aikuisille 100 µg/vrk (27,28). Varsinaisen D-vitamiinimyrkytykseen tarvitaan huomattavasti suurempaa saantia pitkän ajan kuluessa.

D-vitamiinimyrkytyksiä on kuvattu kirjallisuudessa erittäin harvoin (29). Myrkytyksissä 25(OH)D-pitoisuudet kasvavat yli 375 nmol:iin/l ja myös muut tekijät, kuten runsas kalsiumin saanti, lisäävät hyperkalsemian ja D-vitamiinimyrkytyksen riskiä (29).

Myrkytyksen ensimmäiset havaittavat oireet ovat hyperkalsiuria ja hyperkalsemia. Tyypillisiä kliinisiä oireita ovat mm. sekavuus, apatia, toistuva oksentelu ja vatsakipu. Myrkytystilaan liittyy myös vakavia sydänoireita ja hypertensiota sekä munuaistoiminnan häiriintymisestä johtuvaa polyuriaa, polydipsiaa, munuaiskivien muodostumista ja munuaisten vajaatoimintaa.

Seerumin 1,25(OH)₂D-pitoisuus on myrkytyksessä yleensä normaali tai hiukan suurentunut. Lisäkilpirauhashormonipitoisuus (PTH) puolestaan on erittäin pieni, sillä suurentunut kalsiumpitoisuus veressä vähentää sitä. D-vita-

- 24 Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, Scott RA ym. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:35–42. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70184-6.
- 25 Dimitrakopoulou V, Tsilidis KK, Haycock PC ym. Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study *BMJ* 2017;359:j4761. doi: 10.1136/bmj.j4761

miiniemyrkytys voi myös syntyä, kun D-vitamiini johdannaisilla hoidetaan hypokalsemia tautitiloja, kuten hypoparatyreoosia, osteomalasiaa tai munuaisten vajaatoimintaa (29).

Vaikka D-vitamiiniemyrkytys on harvinainen, tapauksia on raportoitu kaikissa ikäryhmissä (29). Ne ovat yleensä johtuneet virheistä D-vitamiinilisten valmistusprosesseissa, virhelaskelmista maidon D-vitamiiniäydentämisessä tai erittäin suurten D-vitamiinilisäannosten nauttimisesta.

Tarvitsemme riittävästi D-vitamiinia, mutta liiallisesta saannista voi olla haittaa.

- 26 Maddock J, Zhou A, Cavadino A ym. Vitamin D and cognitive function: A Mendelian randomisation study. *Sci Rep* 2017;7:13230. doi: 10.1038/s41598-017-13189-7
- 27 Institute of Medicine Food and Nutrition Board (IOM). *Dietary Reference Intakes for Adequacy: Calcium and Vitamin D*. The National Academies Press: United States, Washington (DC), 2011; ISBN 978-0-309-21203-8.
- 28 EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. *EFSA Journal* 2016;14:4547. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>
- 29 Marciniowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbariska M, Lukaszkiwicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D toxicity – A clinical perspective. *Front Endocrinol* 2018;9:550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550
- 30 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel). Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. Scientific Opinion. *EFSA Journal* 2018;16:5365. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5365
- 31 Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcaemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 2016;37:521–47.
- 32 Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS ym. Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/mL: A 10-year population-based Study. *Mayo Clin Proc* 2015;90:577–86. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.02.012.
- 33 Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med* 2009;169:1806–8. doi: 10.1001/archinternmed.2009.361

Lapsilla D-vitamiiniemyrkytystapauksia on raportoitu etenkin 1940–60-luvuilla (30), kun on ennalta ehkäisevästi annettu erittäin isoja toistuvia kerta-annoksia (monta milligrammaa) tai D-vitamiinia pitkäaikaisesti 100–200 µg/vrk. Annostukset ovat johtaneet jopa kuolemaan.

Yliherkkyys D-vitamiinille

Endogeeninen D-vitamiiniemyrkytys voi syntyä, kun muut elimet kuin munuaiset tuottavat ylimäärin 1,25(OH)₂D:tä, esimerkiksi granulomatoottisissa taudissa, lymfoomissa tai idiopaattisessa infantiilisessa hyperkalsemiassa (IIH).

IIH:ssa hyperkalsemia voi johtua lisääntyneestä 1-alfa-hydroksylaasiaktiivisuudesta tai heikentyneestä 24-hydroksylaasiaktiivisuudesta. Kumpikin johtaa suurentuneeseen 1,25(OH)₂D-pitoisuuteen ja lisää hyperkalsemian riskiä.

Endogeeninen D-vitamiiniemyrkytys voi kehittyä myös liiallisesta 25(OH)D:n ja 1,25(OH)₂D:n tuotannosta synnynnäisissä häiriöissä, kuten Williams–Beurenin oireyhtymässä (29). Tebben ym. (31) ja Marciniowska-Suchowierska ym. (29) varoittavat D-vitamiinisupplementaation olevan suuri riski näille potilaille. Hyperkalsemia ja suuret 1,25(OH)₂D-pitoisuudet voivat olla seurausta D-vitamiinilisen tai D-vitamiinilla täydennettyjen elintarvikkeiden käytöstä tai aurinogonotosta.

Merkitys terveelle aikuiselle

Tebbenin ym. (27) mukaan jopa 4 %:lla väestöstä esiintyy hyperkalsemiaa. Dudenkov ym. (32) tutkivat yli 20 000 seeruminäytteestä 25(OH)D-pitoisuuksia yhdysvaltalaisella Mayo-klinikalla

vuosina 2002–11 saadakseen tietoa D-vitamiiniemyrkytyksen ja hyperkalsemian esiintyvyydestä. He havaitsivat, että pitoisuuden 125 nmol/l ylittävien näytteiden määrä oli 20-kertaistunut tällä ajanjaksolla edustaen 8 %:a kaikista näytteistä. Alle prosentissa näytteistä pitoisuudet ylittivät 250 nmol/l.

Hyperkalsemiaa esiintyi kuitenkin vain ohimenevästi neljällä henkilöllä, lukuun ottamatta yhtä, jolla seerumin 25(OH)D-pitoisuus oli yli 900 nmol/l. Pietrasin ym. (33) tutkimuksessa annettiin useiden vuosien ajan joka toinen viikko D₂-vitamiiniannos, joka vastasi 75 µg:aa/vrk. 25(OH)D-pitoisuudet pysyivät tasolla 100–150 nmol/l eikä hyperkalsemiaa havaittu.

Isojen kerta-annosten vaikutukset

kaatumisiin ja luunmurtumien esiintyvyyteen

Joissakin interventiotutkimuksissa on kohtuullisen D-vitamiiniannoksen sijasta annettu suuria kerta-annoksia joko kerran kuussa tai muutamana kerran vuodessa. Tulokset eivät ole olleet rohkaisevia, vaan suuret D-vitamiinimäärät ovat lisänneet kaatumisia ja murtumia (mm. 34–36).

Australialaisessa (34) 3–5 vuotta kestäneessä interventiossa annettiin 2 256 naiselle 12 500 µg D-vitamiinia kerta-annoksena kerran vuodessa (vastaa päiväannoksena n. 34 µg:aa). Kolmen kuukauden jälkeen kaatumiset ja murtumat lisääntyivät. Sama ilmiö havaittiin toisena tutkimusvuotena. Kuukauden kuluttua annoksen otamisesta 25(OH)D-pitoisuus oli alaotoksessa keskimäärin 130 nmol/l ja juuri ennen seuraavaa annosta 65 nmol/l.

Kirjoittajat pohtivat, oliko synnä mahdollisesti D-vitamiinin aineenvaihduntatuotteiden pitoisuuksien huomattava muutos D-vitamiiniannoksen jälkeen. Toisessa tutkimuksessa annettiin 2 500 µg D-vitamiinia kuukausittain yhden vuoden ajan (35). Kaatumiset kaksinkertaistuvat verrattuna ryhmään, joka sai D-vitamiinia 10–25 µg/vrk.

Laajat, pitkäaikaiset väestöinterventiot

Viime vuosina on pyritty laajoilla väestöön kohdistuvilla interventiotutkimuksilla selvittämään, voidaanko kansantautien esiintyvyyttä vähentää antamalla suhteellisen isoja D-vitamiiniannoksia useiden vuosien ajan. Tällaisia tutkimuksia ovat mm. Suomessa käynnissä oleva FIND-tutkimus, uusseelantilainen VIDA-tutkimus ja yhdysvaltainen VITAL-tutkimus.

- 34 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ ym. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815–22.
- 35 Ginde AA, Blatchford P2, Breese K ym. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: A randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:496–503. doi: 10.1111/jgs.14679.
- 36 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ ym. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:175–83.
- 37 Khaw KT, Stewart AW, Waayer D ym. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:438–47. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-3
- 38 Scragg R, Stewart AW, Waayer D ym. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:608–16. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0175.
- 39 Manson JE, Cook NR, Lee IM ym. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33–44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
- 40 Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z ym. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019; painossa. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy378>

VIDA-tutkimukseen osallistui 5 110 tutkittavaa keskimäärin 3,3 vuoden ajan. Heille annettiin 2 500 µg D-vitamiinia kuukaudessa tai lumenä. Tutkimuksessa ei havaittu vaikutusta sydän- ja verisuonitautien, luunmurtumien tai kaatumisten esiintyvyyteen (37,38).

VITAL-tutkimukseen osallistui yli 25 000 henkilöä, jotka saivat päivittäin 50 µg D-vitamiinia 5,3 vuoden ajan. Asetelma oli 2 x 2-tutkimus (D-vitamiini + kalaöljy, D-vitamiini, kalaöljy tai lumenä). D-vitamiinilisä ei vähentänyt invasiivisia syöpämuotoja eikä sydän- ja verisuonitautitapahtumia verrattuna lumenäeseen (39).

Sekä VIDA- että VITAL tutkimuksissa keskimääräinen 25(OH)D-pitoisuus oli alkupisteessä suhteellisen suuri, 63 nmol/l ja 77 nmol/l. VITAL-tutkimuksessa 25(OH)D-pitoisuus oli tutkimuksen alussa alle 50 nmol/l noin 7 %:lla tutkittavista, eikä D-vitamiinisupplementaatiolla ollut vaikutusta tautien esiintyvyyteen tässäkin ryhmässä. Tutkimuksissa ei ole havaittu haittavaikutuksia, kuten hyperkalsemiaa, munuaiskiviä tai maha-suolikanavan oireita (40).

Tulokset osoittavat, että D-vitamiinilisien laaja käyttö väestötasolla ei ole kroonisten tautien ehkäisyn kannalta tarpeellista, jos 25(OH)D-pitoisuudet veressä ovat riittävällä tasolla. FIND-tutkimuksen tulosten julkaisua odotellaan vielä (<https://www.uef.fi/web/d-vitamiini>).

Lopuksi

D-vitamiinin merkitys väestön terveydelle muuten kuin varsinaisen puutteen ehkäisyssä ja puutoksesta johtuvien komplikaatioiden hoitamisessa on kiistanalainen. Riisitauti on edelleen maailmanlaajuinen ongelma, ja ilman D-vitamiinilisää Suomessakin esiintyisi riisitautia etenkin imeväisikäisillä.

D-vitamiinin puutteen ennaltaehkäisy on siis yhä tärkeää. Erityisesti on huolehdittava, että kasvuikäiset saavat D-vitamiinia suositusten mukaisesti.

Vaikka D-vitamiini osallistuu moneen tärkeään tapahtumaan elimistössä, viimeisimmät kymmeniä tuhansia koehenkilöitä kattaneet meta-analyysit eivät ole voineet osoittaa, että D-vitamiinin saannin lisääminen tai seerumin 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuuden suurentaminen yli suositeltavien raja-arvojen vaikuttaisi kansantautien esiintyvyyteen tai ilmaantuvuuteen. Tarvitsemme riittävästi D-vitamiinia, mutta liiallisesta saannista ei ole hyötyä. Siitä voi päinvastoin olla haittaa.

D-vitamiiniin ja kroonisiin sairauksiin liittyvää tutkimusta tehdään aktiivisesti ympäri maailmaa. Viimeistä sanaa D-vitamiinin mahdollisista ennaltaehkäisevistä vaikutuksista ei varmastikaan ole vielä kirjoitettu. ●

SIDONNAISUUDET

Christel Lamberg-Allardt,
Suvi T. Itkonen: Ei
sidonnaisuuksia.

ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi | in english
Health effects of low and high vitamin D intake

CHRISTEL LAMBERG-ALLARDT
Ph.D., M.Sc., Professor
Department of Food and Nutrition,
University of Helsinki

SUVI T. ITKONEN

Health effects of low and high vitamin D intake

Calcium metabolism is affected in overt vitamin D deficiency. Bone tissue is not mineralized normally due to low intestinal absorption of calcium and phosphorus, which leads clinically to rickets in children and osteomalacia in adults. Vitamin D supplementation is often needed to prevent rickets in infants and children. Although earlier studies and meta-analyses have supported vitamin D and calcium supplementation for prevention of falls and fractures, recent meta-analyses do not support supplementation with vitamin D to persons who are vitamin D replete. The active metabolite of vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, has many functions in our body besides the classical ones related to calcium and bone metabolism. In observational studies associations between serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and the incidence of various diseases such as cancer, diabetes and hypertension have been found. However, recent large meta-analyses using individual patient data from RCTs do not support any benefit of vitamin D supplementation to replete persons in relation to these diseases. Increased mortality seems to be related to low 25(OH)D. Recent large intervention studies with high vitamin D doses spanning many years do not support any benefit of vitamin D supplementation in relation to prevention of conditions such as heart disease, diabetes and fractures in replete subjects. Vitamin D intoxication is rare but cases have been described in all age groups. Vitamin D intoxication leads to hypercalcemia resulting in complications such as kidney stones and kidney malfunction. Usually very high doses over a prolonged period are needed to induce hypercalcemia. There are, however, disease states which are considered to be sensitive to vitamin D in which hypercalcemia may be induced even with low vitamin D intake. Although vitamin D is efficient in the prevention of rickets and osteomalacia, increasing 25(OH)D to levels higher than recommended does not improve bone or non-skeletal health.