

**JENNI ROSENDAHL**

LT, lastentautien erikoislääkäri

**SAARA VALKAMA**

LL, lastentautien erikoislääkäri

**ELISA HOLMLUND-SUILA**

LT, lastentautien erikoislääkäri

HUS, Uusi lastensairaala,  
Lastentautien tutkimuskeskus

## Miten D-vitamiini vaikuttaa lasten luustossa ja muualla elimistössä?

- D-vitamiini vaikuttaa luuston ja mineraalien aineenvaihduntaan, mutta sillä on vaikutuksia myös muualla kuin luustossa. Se osallistuu satojen geenien säätelyyn.
- Aktiivista D-vitamiinia muodostuu munuaisissa. Myös useat kudokset ja solut pystyvät tuottamaan sitä paikallisesti.
- Vitamiinilisän käyttö suosituksen mukaan turvaa yleensä D-vitamiinin riittävän saannin terveille suomalaislapsille. Suuremmasta annoksesta ei näytä olevan lisähyötyä.

D-vitamiini on elimistölle välttämätön hormoni. Sitä tarvitaan turvaamaan lasten normaali kasvu ja luuston kehitys. 1920-luvulta lähtien on tiedetty, että D-vitamiinin puute lapsuudessa johtaa luuston vajavaiseen mineralisoitumiseen ja riisitautiin (1).

Munuaisissa muodostunut  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  erittyy verenkiertoon, jossa se kulkeutuu pääasias-  
sa D-vitamiinia sitovaan proteiiniin (DBP) kiin-  
nittyneenä kohde-eliimiin. Kohde-elimissä  
 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sitoutuu solunsisäiseen D-vitamiini-  
reseptoriin (VDR), ja tämä kompleksi osallistu-  
tuu satojen geenien säätelyyn (7). Lisäksi  
 $25(\text{OH})\text{D}$ -vitamiinia voidaan monissa kudoksissa  
aktivoita  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamiiniksi paikallisen  
 $1\alpha$ -hydroksylaasientsyymin avulla. Tämä  
mahdollistaa nopean D-vitamiinivasteen kudosta-  
solla. D-vitamiinin solutason vaikutusmekani-  
smit ovat aktiivisen tutkimuksen kohteena.

Suomessa D-vitamiinin suositeltava päivittäinen saanti on  $10 \mu\text{g}/\text{vrk}$  lapsille ja aikuisille. Riittävän saannin turvaamiseksi lapsille, raskaana oleville ja imettäville äideille sekä iäkkäille suositellaan ravinnon D-vitamiinin lisäksi vitamiinivalmisteita (taulukko 1).

Imeväisikäisten v. 2018 päivitettyissä suosituksissa huomioidaan äidinmaidonkorvikkeiden ja vieroitusvalmisteiden aiempaa suuremmat D-vitamiinipitoisuudet. Kun suosituksia noudatetaan, suurin osa imeväisikäisistä saavuttaa seerumin riittävän  $25(\text{OH})\text{D}$ -pitoisuuden mutta välttyy liialliselta saannilta.

D-vitamiinin puute on yhdistetty useisiin eri sairauksiin. Terveydelle ihanteellisinta  $25(\text{OH})\text{D}$ -pitoisuutta ei silti tarkkaan tiedetä. Eniten on tutkittu D-vitamiinin luustovaikutuksia aikuisilla, ja riittävän  $25(\text{OH})\text{D}$ -pitoisuuden yleisimmän hyväksytyt raja-arvo on  $50 \text{ nmol}/\text{l}$  (8). Myös liian suurilla D-vitamiinipitoisuuksilla saattaa olla epäedullisia vaikutuksia. Tässä katsauksessa käsittelemme D-vitamiinin vaikutuksia lasten luustoon ja immunologiaan.

### *D-vitamiinin merkitys allergisissa sairauksissa on epäselvä.*

Riisitauodin tyypillisiä oireita ovat luuston pehmeneminen, alaraajojen taipuminen ulospäin, lihasvoiman heikkeneminen, kasvun viivästyminen, seerumin lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suureneminen sekä fosfaatin ja kalsiumin pitoisuuksien pieneneminen (2).

Pahimmillaan D-vitamiinin puutos voi pienentää kalsiumpitoisuuden takia johtaa kouristuksiin ja kardiomyopatiaan (3). Riisitautia sairastavat lapset ovat myös alttiita infektioitaudeille, erityisesti hengitystieinfektioille ja ripulitaudeille (4,5).

Lapsille on jo lähes sata vuotta suositeltu säännöllistä D-vitamiinilisää, ja riisitauti on Suomessa nykyään varsin harvinainen. Sen hoidosta ja ennaltaehkäisystä julkaistiin kansainvälinen suositus v. 2016 (6).

Auringonvalon vaikutuksesta iholla muodostunut ja suolistosta imeytynyt D-vitamiini hydroksyloituu kahdesti: ensin maksassa  $25$ -hydroksi-D-vitamiiniksi ( $25(\text{OH})\text{D}$ ), joka kuvastaa elimistön D-vitamiinitalannetta, ja edelleen munuaisissa  $1,25$ -dihydroksi-D-vitamiiniksi ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), joka on D-vitamiinin biologisesti aktiivinen muoto.

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 McCollum E. Studies of experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium depositor. *Nutr Rev* 1922;53:293–312.
- 2 Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet* 2014;383:1665–76.
- 3 Uday S, Högler W. Prevention of rickets and osteomalacia in the UK: political action overdue. *Arch Dis Child* 2018;103:901–6.
- 4 Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801–4.
- 5 Salimpour R. Rickets in Tehran. Study of 200 cases. *Arch Dis Child* 1975;50:63–6.
- 6 Munns CF, Shaw N, Kiely M ym. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394–415.
- 7 Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S–499S.
- 8 Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr* 2011;14:938–9.
- 9 Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. *Bonekey Rep* 2014;3:499.



VERTAISARVIOITU  
KOLLEGIALLT GRANSKAD  
PEER-REVIEWED  
www.tsv.fi/tunnus



TAULUKKO 1.

**D-vitamiinivalmisteiden käyttösuositukset Suomessa (49)**

Ikäryhmä	D-vitamiinilisä $\mu\text{g}/\text{vrk}$
0–1-vuotiaat	
Täysimetetty lapsi ja lapsi, joka saa äidinmaidonkorviketta < 500 ml/vrk	10
Lapsi, joka saa äidinmaidonkorviketta 500–800 ml/vrk	6
Lapsi, joka saa äidinmaidonkorviketta > 800 ml/vrk	2
1–2-vuotiaat	10
2–17-vuotiaat	7,5
Raskaana olevat ja imettävät äidit	10
$\geq 75$ -vuotiaat	20

- 10 Maggioni C, Stagi S. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:1–5.
- 11 Mølgaard C, Larnkjaer A, Cashman KD, Lambert-Allardt C, Jakobsen J, Michaelsen KF. Does vitamin D supplementation of healthy Danish Caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? *Bone* 2010;46:432–9.
- 12 Ireland A, Sayers A, Deere KC, Emond A, Tobias JH. Motor competence in early childhood is positively associated with bone strength in late adolescence. *J Bone Miner Res* 2016;31:1089–98.
- 13 Erben RG, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone* 2017;100:62–8.
- 14 Bikle D. Vitamin D and Bone. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:151–9.
- 15 Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 Oct 6,(10):CD006944.
- 16 Muske S, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Rajappa M, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P. Effect of two prophylactic bolus vitamin D dosing regimens (1000 IU/day vs. 400 IU/day) on bone mineral content in new-onset and infrequently-relapsing nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. *Paediatr Int Child Health* 2018;38:23–33.
- 17 Eckard AR, O’Riordan MA, Rosebush JC ym. Effects of vitamin D supplementation on bone mineral density and bone markers in HIV-infected youth. *J Acquir Immune Defic Syndr* 76:539–46.

**Luusto**

Luukudos koostuu elävistä luusoluista (osteoblastit, osteosyytit ja osteoklastit) ja solunulkoisesta väliaineesta. Noin 70 % väliaineesta on kalsiumfosfaattipitoista epäorgaanista hydroksiapatiittia ja loppu suurimmaksi osaksi orgaanista tyypin I kollageenia.

Aktiivisten luusolujen ansiosta luukudos on jatkuvassa uusiutumistilassa, jossa luuta muodostuu ja hajoaa usean säätelevän tekijän vaikutuksesta (9).

Luun määrä lisääntyy koko lapsuuden ajan ja on suurimmillaan kasvukauden lopussa. Tämä huippumassa (peak bone mass) vaikuttaa luun lujuuteen aikuisiässä. Suuremman massan tiedetään vähentävän osteoporoosin riskiä (10). Luumassan kertymiseen vaikuttavat perintötekijöiden ohella ravitsemukselliset ja liikunnalliset tekijät (11,12).

D-vitamiini vaikuttaa luustoon epäsuorasti säätelemällä elimistön kalsium- ja fosfaattitasapainoa. Aktiivinen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamiini lisää kalsiumin ja fosfaatin imeytymistä suolistosta sekä säätelee kalsiumin vapautumista ja varastoitumista luustoon yhdessä lisäkilpirauhashormonin (parathormoni, PTH) kanssa. Lisäksi se säätelee fibroblastikasvutekijä 23:n (FGF23) välityksellä fosfaatin erittymistä munuaisten kautta virtsaan (13).

Epäsuorien vaikutusten lisäksi D-vitamiinilla on myös suoria vaikutuksia luukudokseen. Niitä ei kuitenkaan tunneta yhtä hyvin. Luu- ja rustosoluissa on havaittu D-vitamiinireseptoria, ja nämä solut kykenevät myös tuottamaan

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamiinia paikallisesti. Luukudokseen vaikuttaa siten sekä munuaisten verenkiertoon erittämä että solujen paikallisesti tuotama  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamiini.

Aktiivinen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamiini vaikuttaa luustoon suotuisasti lisäämällä osteoblastien proliferaatiota, erilaistumista ja luun mineralisoitumista silloin, kun elimistön mineraalitasapaino on normaali.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamiini voi myös lisätä luun resorptiota, jolloin kalsiumia vapautuu luustosta verenkiertoon ylläpitäen seerumin normaalia kalsiumpitoisuutta luun mineraalitiheyden kustannuksella (9,14). D-vitamiini osallistuu siten sekä luun muodostuksen että hajotuksen säätelyyn ja ylläpitää luun normaalia aineenvaihduntaa (remodelling).

**Vitamiinilisän vaikutus luustoon**

Vaikka riisitaudin ja D-vitamiinin puutteen välinen yhteys on selvä, satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa on saatu ristiriitaista näyttöä D-vitamiinilisän vaikutuksista lasten luuston terveyteen.

Aiheesta on julkaistu yksi Cochrane-katsausartikkeli v. 2010. Siinä tarkasteltiin kuutta melko pientä satunnaistettua tutkimusta, joissa terveet 8–17-vuotiaat lapset saivat  $\text{D}_3$ -vitamiinia päivittäisannoksena 3–50  $\mu\text{g}$  1–2 vuoden ajan.

Lähtötilanteessa  $25(\text{OH})\text{D}$ -pitoisuus oli keskimäärin 17,7–49,5 nmol/l, eikä D-vitamiinilisän todettu vaikuttavan edullisesti luustoparametreihin. Tutkimuksissa oli liian vähän lapsia, joilla oli D-vitamiinin puute, mutta heille D-vitamiinilisän käyttö saattaa olla hyödyllistä (15). Nopean kasvun vaiheessa olevilla nuorilla, tummaihoisilla ja tietyissä riskiryhmissä, kuten kortikosteroidilääkitystä saavilla, HIV-potilailla ja ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla yksilöllinen D-vitamiinin tarve voi olla lisääntynyt. Heillä nykysuositusta suurempi D-vitamiiniannos saattaa parantaa luuston terveyttä (16–18).

Omassa VIDI-tutkimuksessamme (Vitamin D Intervention in Infants) tutkimme, miten 10  $\mu\text{g}$ :n tai 30  $\mu\text{g}$ :n päivittäinen D-vitamiiniannos kahden ensimmäisen elinvuoden aikana vaikuttaa lasten luuntiheyteen tai infektiokerkyyteen.

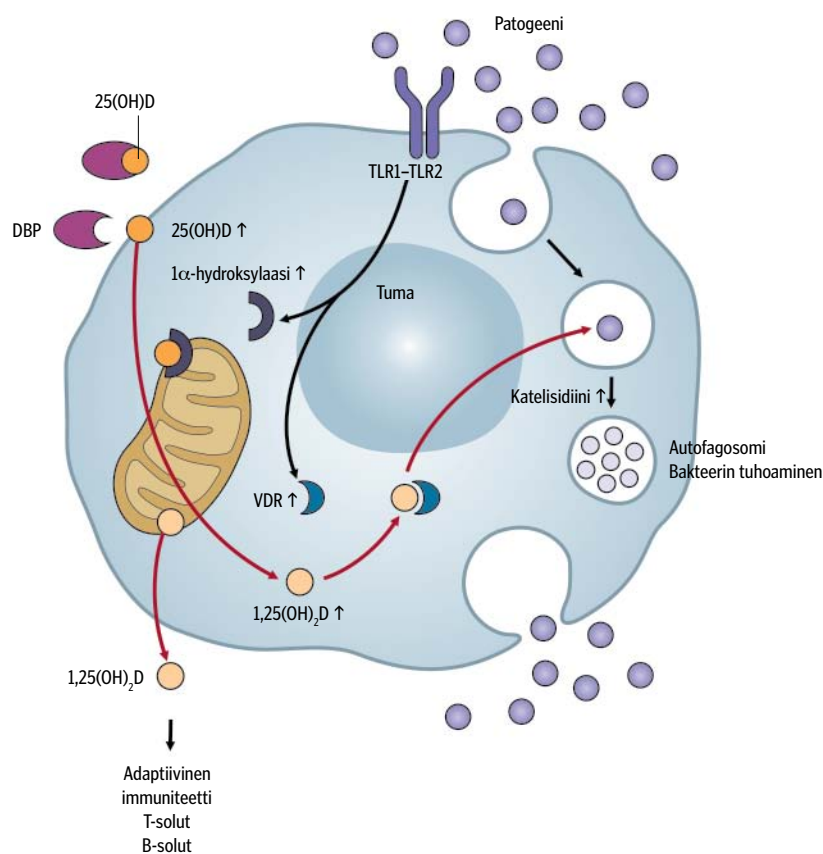
Tutkimukseen osallistui 987 täysiaikaisena ja normaalikokoisena syntyneitä tervettä lasta. Luuntiheys mitattiin perifeerisellä kvantitatiivisella tietokonetomografialla (pQCT) lasten ollessa 2-vuotiaita.

- 18 Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J ym. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. PLoS One 2017;12(10):e0185950.
- 19 Rosendahl J, Valkama S, Holmlund-Suila E ym. Effect of higher vs standard dosage of vitamin D supplementation on bone strength and infection in healthy infants – a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2018;172:1–9.
- 20 Gallo S, Comeau K, Vanstone C ym. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. JAMA 2013;309:1785–92.
- 21 Gallo S, Hazell T, Vanstone CA ym. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montréal, Canada: 25-hydroxyvitamin D and bone health effects from a follow-up study at 3 years of age. Osteoporos Int 2016;27:2459–66.
- 22 Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. Clin Endocrinol (Oxf) 2012;76:315–25.
- 23 Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. Cell Immunol 2012;280:22–35.
- 24 Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol 2011;7:337–45.
- 25 Penna G, Adorini L. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. J Immunol 2000;164:2405–11.
- 26 Adorini L, Penna G, Giarratana N ym. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89:437–441.
- 27 Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol 2007;179:1634–47.
- 28 McCullough PJ, Lehrer DS. Vitamin D, cod liver oil, sunshine, and phototherapy: Safe, effective and forgotten tools for treating and curing tuberculosis infections - A comprehensive review. J Steroid Biochem Mol Biol 2018;177:21–29.
- 29 Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. Clin Infect Dis 2013 Aug;57:392–7.
- 30 Thornton KA, Marin C, Mora-Plazas M, Villamor E. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. Pediatr Infect Dis J 2013;32:585–93.

KUVA 1.

### D-vitamiinin vaikutus antibakteriaalisen peptidin katelisiidiinin muodostumiseen monosyytissä

Patogeenin kohtaaminen aiheuttaa Tollin kaltaisen reseptorin (TLR1–TLR2) välityksellä D-vitamiinireseptorin (VDR) ja D-vitamiinia aktivoivan 1 $\alpha$ -hydroksylaasin ilmentymisen monosyytissä. Verenkierrossa kiertävä sitojaproteiiniin (DBP) kiinnittynyt 25-hydroksi-D-vitamiini (25(OH)D) siirtyy vapaana solun sisälle, jossa se hydroksyloidaan 1,25-dihydroksi-D-vitamiiniksi (1,25(OH)<sub>2</sub>D). D-vitamiinireseptoriin (VDR) sitoutunut 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamiini lisää solussa antibakteriaalisen peptidin katelisiidiinin muodostumista. Katelisiidiini osallistuu patogeenin tuhoamiseen. Aktiivinen 1,25(OH)<sub>2</sub>D voi myös siirtyä solun ulkopuolelle ja aktivoida muita immuunijärjestelmän soluja, kuten T-soluja ja B-soluja. Kuva on yksinkertaistettu ja muokattu alkuperäisestä ja julkaistu kustantajan Nature/Springer luvalla artikkelista Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol 2011;7:337–45 (24).



Terveillä alle 2-vuotiailla lapsilla 30  $\mu$ g:n päivittäinen D-vitamiiniannos ei parantanut luuntiheyttä tai luumassaa verrattuna lapsiin, jotka saivat suositusten mukaista 10  $\mu$ g:n D-vitamiinilisää (19). Tutkimukseen osallistuneiden lasten D-vitamiinitilanne oli hyvä jo syntymästä lähtien, ja yli 95 %:lla 25(OH)D-pitoisuus oli suurempi kuin 50 nmol/l koko seuranta-ajan. Samansuuntainen tulos havaittiin kanadalai-

ssa tutkimuksessa 0–3-vuotiaille: 10, 20, 30 tai 40  $\mu$ g:n annoksen saaneilla lapsilla ei ollut eroa luun mineraalitiheydessä tai mineraalipitoisuudessa (20,21). Lapsista vain noin 10 %:lla oli D-vitamiinin puute (25(OH)D < 50 nmol/l).

### Immunologiset vaikutukset

D-vitamiini vaikuttaa sekä luontaisen että hankitun immuunijärjestelmän toimintaan. Useis-

- 31 Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B ym. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011 June 01;127(6):e1513-e1520.
- 32 Chawes BL, Bonnelykke K, Jensen PF, Schoos AM, Heickendorff L, Bisgaard H. Cord blood 25(OH)-vitamin D deficiency and childhood asthma, allergy and eczema: the COPSAC2000 birth cohort study. *PLoS One* 2014 Jun 12;9(6):e99856.
- 33 Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL ym. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012 Sep;130(3):e561-7.
- 34 Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J ym. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2012;379:1419-27.
- 35 Aglipay M, Birken CS, Parkin PC ym. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA* 2017;318:245-54.
- 36 Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL ym. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017 Feb 15;356:i6583.
- 37 Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1195-202.
- 38 Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64:613-20.
- 39 Chiu CY, Huang SY, Peng YC ym. Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:337-43.
- 40 Weisse K, Winkler S, Hirche F ym. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013;68:220-8.
- 41 Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle J, Annesi-Maesano I. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:147-53.

sa puolustusjärjestelmän soluissa on D-vitamiinireseptori, ja lisäksi nämä solut pystyvät tuottamaan 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamiinia paikallisesti (22).

Luontaiseen puolustusjärjestelmään kuuluvat antimikrobiset peptidit suojelevat eliötä mikrobeilta. Näitä peptidejä muodostuu esimerkiksi ihon, suoliston ja hengitysteiden epiteelisoluissa sekä useissa puolustusjärjestelmän soluissa, kuten neutrofiileissa ja makrofageissa.

Katelisidiini on tunnetuin antimikrobinen peptidi, jonka synteesi on D-vitamiinista riippuvainen. Solussa paikallisesti tuotettu 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamiini sitoutuu D-vitamiinireseptoriin ja aktivoi katelisidiinia ilmentävää geenä. Tämän jälkeen muodostunut katelisidiini tuhoaa soluun tunkeutuneen mikrobin (kuva 1) (23,24).

D-vitamiini vaikuttaa myös hankitun immunitetin puolustussoluissa. Laboratorio-olosuhteissa 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamiinin on havaittu hillitsevän auttaja-T-solujen erilaistumista Th1-tyypin soluiksi kääntämällä T-soluvastetta Th2-painotteiseksi, joka on oleellinen allergisen immuunivasteen kehittymisessä (25). Toisaalta 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamiinin on havaittu lisäävän toleranssin kehittymiseen vaikuttavien säätelijä-T-solujen osuutta (26). Lisäksi myös B-soluissa on D-vitamiinireseptori, ja D-vitamiini saattaa vaikuttaa myös B-solujen erilaistumiseen ja vasta-ainetuotantoon (27).

#### Suojaako infektiolta?

Havaintoja D-vitamiinin hyödyllisistä immunologisista vaikutuksista on jo 1800-luvulta. Lontoon keuhkosairaaloissa lääkittiin tuolloin tuberkuloosipotilaita menestyksekkäästi kalanmaksaöljyllä ja auringonvalolla (28). Suomenkin tuberkuloosiparantoloissa potilaita makuutettiin ulkona raittiissa ilmassa ja auringonvalossa.

Vaikea D-vitamiinin puute saattaa useiden havainnoivien tutkimusten mukaan altistaa infektiolle. Pieni 25(OH)D-pitoisuus on yhdistetty esimerkiksi lasten lisääntyneeseen riskiin sairastua hengitystieinfektioihin, korvatulehdukseen ja gastroenteriitteihin (29,30). Vastasyntyneillä D-vitamiinin puute lisäsi riskiä sairastua imeväisiän hengitystieinfektioihin, kuten respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttamaan bronkioliittiin (31).

Vastasyntyneen D-vitamiinitaso ei toisaalta vaikuttanut lasten riskiin sairastua keuhkokuu-

meeseen tai bronkioliittiin kolmen ensimmäisen elinvuoden aikana isossa seurantatutkimuksessa. Pieni pitoisuus kuitenkin lisäsi hengitysteiden toistuvan vinkunan riskiä kouluikään asti (32).

D-vitamiinin vaikutuksia lasten infektioiden selvittäneet satunnaistetut kaksoissokkotutkimukset ovat heterogeenisia ja tuloksiltaan vaihtelevia. Mongoliassa tutkittiin koululaisia, joilla oli vaikea D-vitamiinin puute. Jo päivittäinen maitoon lisätty 7,5 µg:n D-vitamiiniannos kolmen kuukauden ajan vähensi hengitystieinfektioiden esiintyvyyttä verrattuna lapsiin, jotka saivat D-vitamiinimatonta maitoa (33).

Afganistanissa D-vitamiinin puute ja aliravitsemus ovat yleisiä lapsilla. Lumevalmistetta saaneisiin verrattuna keuhkokuume ei siellä kuitenkaan vähentynyt imeväisiltä, joille annettiin 2 500 µg:n D-vitamiiniannos kolmen kuukauden välein. Seuranta-aika oli 1,5 vuotta (34).

VIDI-tutkimuksessamme tutkimme D-vitamiiniannoksen lisäämisen vaikutusta infektiotaukojen oireiden perusteella. 30 µg:n annos ei 10 µg:n annokseen verrattuna vähentänyt lasten sairastamien infektioiden lukumäärää kahden vuoden seurannassa (19).

Vastaava tulos saatiin kanadalaistyössä. Hengitystieinfektiot eivät vähentyneet 50 µg:n D-vitamiiniannoksella verrattuna 10 µg:n annokseen 1-5-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut D-vitamiinin puutetta (35).

Yksittäisten potilaiden tietoihin (IPD = individual participant data) perustuva laaja tuore meta-analyysi yhdisti lapsia ja aikuisia koskeneita tutkimuksia (yhteensä 25 tutkimusta, joista 10 lapsilla). Siinä todettiin D-vitamiinilisän ehkäisevän hengitystieinfektioita. Suurin hyöty nähtiin kuitenkin ryhmässä, jossa tutkittavilla oli huomattava D-vitamiinin puute (25(OH)D < 25 nmol/l) jo lähtötilanteessa. Myös antotavalla oli merkitystä. Päivittäin tai viikoittain annosteltu D-vitamiinilisä suojasi infektiolta, mutta suurena kerta-annoksena annosteltuna siitä ei ollut hyötyä (36).

#### Merkitys allergioissa ja astmassa

D-vitamiinin merkitys allergisissa sairauksissa on epäselvä. Poikkileikkaustutkimuksissa sekä D-vitamiinin puute että korkea D-vitamiinitaso on yhdistynyt allergisen herkistymisen riskiin lapsilla ja aikuisilla (37,38).

- 42 Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J ym. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:353–61.
- 43 Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N ym. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:362–70.
- 44 Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA ym. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One* 2017 Oct 27;12(10):e0186657.
- 45 Brustad N, Eliassen AU, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. High-dose vitamin D supplementation during pregnancy and asthma in offspring at the age of 6 years. *JAMA* 2019;321:1003–5.
- 46 Norzoe C, Akiyama N, Segawa T ym. Increased food allergy and vitamin D: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Int* 2014;56:6–12.
- 47 Grant CC, Crane J, Mitchell EA ym. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016;71:1325–34.
- 48 Rosendahl J, Pelkonen AS, Helve O ym. High-dose vitamin D supplementation does not prevent allergic sensitization of infants. *J Pediatr* 2019 Mar 19. pii: S0022-3476(19)30245-8.
- 49 Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2018. D-vitamiinivalmisteiden käyttösuositus. <https://www.ruokavirasto.fi/teemat/terveytta-edistava-ruokavalio/ravitsemus-ja-ruokasuositukset/erityisohjeet-ja-rajoitukset/>

Taiwanilaistyössä äidin raskaudenaikainen D-vitamiinin puute lisäsi syntyvän lapsen riskiä herkistyä ruoka-allergeeneille 1,5–2 vuoden iässä (39). Toisessa tutkimuksessa äidin ja vasta-syntyneen 25(OH)D-pitoisuudet olivat sen sijaan positiivisesti yhteydessä lasten allergiseen herkistymiseen ja kliinisiin ruoka-allergioihin 2 vuoden iässä (40).

Äidin raskaudenaikainen D-vitamiinin puute on joissakin tutkimuksissa yhdistetty syntyvän lapsen toistuviin uloshengitysvaikeuksiin (32,41). Ei kuitenkaan ole selvää, voidaanko toistuvien uloshengitysvaikeuksien tai astman kehittymistä lapsille ehkäistä äidin D-vitamiinin saantia lisäämällä. Satunnaistettuja tutkimuksia aiheesta on vain muutama.

Vuonna 2016 julkaistut kaksi isoa tutkimusta vertasivat äideille raskausaikana annettua 70 µg:n tai 100 µg:n D-vitamiiniannosta 10 µg:n päivittäisannokseen. Kumpikaan tutkimus ei kuitenkaan havainnut D-vitamiiniryhmillä tilastollisesti merkitsevää eroa lasten uloshengitysvaikeuksien riskissä, kun lapset olivat kolmi-vuotiaita (42,43).

Jälkeenpäin näiden kahden eri tutkimuksen aineistot yhdistettiin, joten tilastollinen voima suurentui. Tällöin havaittiin, että toistuvien uloshengitysvinkunoiden riski väheni suurempaa D-vitamiiniannosta saaneiden äitien lapsilla jopa 25 % verrattuna pienempää annosta saaneisiin (44). Pohjoismainen kohortti (70 µg:n ja 10 µg:n annosta saaneet) tutkittiin uudelleen lasten ollessa 6-vuotiaita. Tuolloin D-vitamiiniryhmien välillä ei havaittu eroa astmaan sairastumisessa (45).

Syntymänjälkeisiä satunnaistettuja tutkimuksia D-vitamiinin hyödystä allergioiden ja astman ehkäisyssä lapsilla ei juurikaan ole tehty. Pienessä kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin imettäville äideille annetun D-vitamiinilisän vaikutusta rintaruokittuihin vauvoihin, joilla oli kasvojen alueen ekseema. Rintamaidon kautta saatu D-vitamiini ei vähentänyt vauvojen ihottumaoireita, mutta lisäsi sen sijaan ruoka-allergian riskiä myöhemmässä lapsuudessa (46).

Toisessa työssä tutkittiin äideille loppuraskaudessa ja imeväiselle ensimmäisten 6 kuu-

kauden ajan annetun kahden eri D-vitamiiniansoksen vaikutusta lasten allergiseen herkistymiseen 1,5 vuoden iässä verrattuna lumevalmisteeseen. D-vitamiini vähensi herkistymistä pölypunkki-allergeeneille, ja D-vitamiinia saaneilla lapsilla oli hieman vähemmän lääkäriissä käyntejä astman vuoksi (47).

VIDI-tutkimuksessa emme havainneet eroja allergisessa herkistymisessä 10 µg:n tai 30 µg:n D-vitamiiniannosta saaneilla lapsilla 1-vuotiaana. Sen sijaan suuri 25(OH)D-pitoisuus vasta-syntyneen napaveressä lisäsi allergisen herkistymisen riskiä ruoka-allergeeneille 1-vuotiaana. Koska tutkimusaineistossamme ei ollut D-vitamiinipuutteisia lapsia, ei allergiariskiä D-vitamiinipuutteisilla voitu arvioida (48).

## Lopuksi

D-vitamiini vaikuttaa monin tavoin elimistössä, mutta tarkat solutason vaikutusmekanismit ovat vielä monilta osin selvittämättä. D-vitamiinin puute on lasten terveydelle haitallista, ja kasvukauden aikana tulee huolehtia riittävästä D-vitamiinin saannista.

Nykyisen tutkimustiedon perusteella ei kuitenkaan ole näyttöä, että suosituksia suuremmat D-vitamiiniannokset tuottaisivat lisähyötyä luustolle tai sen ulkopuolisille kohde-elimille, etenkin jos lapsi on terve eikä kärsi D-vitamiinin puutteesta.

Tummaihoisilla lapsilla D-vitamiinin puutteen riski on yhä suuri, sillä heillä vitamiinia ei muodostu iholla riittävästi auringonvalon vaikutuksesta. Lisäksi D-vitamiinipuutteen maitotuotteiden käyttö saattaa monissa kulttuureissa olla totunnaista suomalaista käyttöä vähäisempää. Myös lapsen perussairaus tai siihen käytettävä lääke saattaa lisätä D-vitamiinin puutteen riskiä ja tarvetta käyttää nyky-suositusta suurempaa D-vitamiiniannosta.

Jos selvästi suositusta suurempia annoksia käytetään, 25(OH)D-pitoisuuden mittaaminen on tarpeen. Suurien D-vitamiiniannosten pitkäaikaisvaikutuksia ei tarkkaan tunneta, ja suurin osa kliinisistä D-vitamiinitutkimuksista on tehty henkilöillä, joilla on D-vitamiinin puute. ●

## SIDONNAISUUDET

Jenni Rosendahl, Elisa Holmlund-Suila: Apurahat (Suomen Lääketieteen Säätiö).  
Saara Valkama: Apurahat (Biomedicum Helsinki -säätiö, Instrumentariumin tiedesäätiö).

ENGLISH SUMMARY | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english  
Vitamin D in children – Bone effects and other effects

**JENNI ROSENDAHL**  
M.D., Ph.D., specialist in  
paediatrics  
HUS New Children's Hospital,  
Pediatric Research Center  
jenni.rosendahl@hus.fi

**SAARA VALKAMA**  
**ELISA HOLMLUND-SUILA**

# Vitamin D in children Bone effects and other effects

Vitamin D is essential for normal growth and bone development in children. In addition to well-characterized impacts on bone and mineral metabolism, vitamin D has various extra-skeletal effects. Besides the kidneys, many other tissues and cells express the enzyme required for vitamin D activation. Vitamin D receptor is present in several tissues and vitamin D regulates the expression of hundreds of genes.

Vitamin D affects bone development indirectly by regulating mineral metabolism but also has direct effects on bone cells. Severe vitamin D deficiency leads to abnormal bone mineralization and evidently rickets, and in prevention, vitamin D supplementation is recommended for children. However, in vitamin D sufficient children, additional vitamin D supplementation does not improve bone strength. Correction of vitamin D deficiency, on the other hand, seems to be beneficial for bone health but available data are limited.

Vitamin D deficiency has been associated with susceptibility to infections and allergic diseases but results from randomized trials are inconclusive. According to some studies, in vitamin D deficient children, vitamin D supplementation may protect against infections. Data on allergy outcomes are however scarce.

In general, vitamin D status in Finland has improved notably during the last decades due to vitamin D fortification of food and vitamin D supplementation guidelines. According to recent data, vitamin D intake beyond the present recommendations does not improve bone strength or decrease the incidence of infections or allergies in otherwise healthy, vitamin D sufficient children.