

SUURET KLIINISET D-VITAMIINITUTKIMUKSET 2010-
LUVULLA

Raappana Emma
Kandidaatin tutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Syyskuu 2018

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
RAAPPANA EMMA: Suuret kliiniset D-vitamiinitutkimukset 2010-luvulla
Kandidaatin tutkielma, 22 sivua
Ohjaaja: dosentti, ravitsemusepidemiologi Sari Voutilainen
Syyskuu 2018

Avainsanat: D-vitamiini, D₃-vitamiinilisä, kalsidioli, kliininen tutkimus

SUURET KLIINISET D-VITAMIINITUTKIMUKSET 2010-LUVULLA

D-vitamiinitutkimuksen kohteena on pitkään ollut luustoterveys. Parin viime vuosikymmenen aikana D-vitamiinitutkimus on laajentunut myös muihin kuin luustoterveyteen liittyviin terveysvaikutuksiin, erityisesti kansansairauksiin. Tähän mennessä tuloksia D-vitamiinin muista kuin luustoterveysvaikutuksista on raportoitu pääasiassa havainnoivista tutkimuksista, joiden perusteella ei voida tehdä luotettavia syy-seurauspäätelmiä. Lisäksi havainnoivissa tutkimuksissa tehdyt havainnot D-vitamiinin mahdollisista vaikutuksista pitkäaikaisiin kansansairauksiin, kuten syöpään, sydän- ja verisuonisairauksiin sekä tyypin 2 diabetekseen ovat ristiriitaisia. Havainnoivissa tutkimuksissa on saatu viitteitä myös alhaisten kalsidiolipitoisuuksien yhteydestä monien sairauksien riskiin. Tarkkoja seerumin kalsidiolipitoisuuksien kynnysarvoja eri terveysvaikutusten riskiin ei toistaiseksi ole onnistuttu määrittämään, vaan tulokset kynnysarvoista ovat olleet vaihtelevia. Edellytys luotettavimpien tulosten saamiseksi sekä syy-seuraussuhteiden arvioimiseksi ovat satunnaistetut ja lumekontrolloidut kliiniset tutkimukset.

Tässä kandidaatin tutkielmassa esiteltiin merkittäviä 2010-luvulla toteutettuja kliinisiä D-vitamiinitutkimuksia. Hyvin toteutettuja suuria kokeellisia D-vitamiinitutkimuksia löytyi seitsemän. Näistä kolme on valmistunut, kolme valmistuu muutaman vuoden sisällä ja yksi hakee vielä rahoitusta. Kahdesta tutkimuksesta on tähän mennessä raportoitu tuloksia. Lähivuosina tullaan saamaan luotettavaa tieteellistä tietoa D-vitamiinin merkityksestä kansansairauksien ehkäisyssä, kun suunnitteilla oleva valmistuvia tutkimuksia kokoava meta-analyysi julkaistaan.

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	4
2	D-VITAMIINI	5
2.1	D-vitamiinin tehtävät ja terveysvaikutukset	5
2.2	D-vitamiinin saanti ja puutos	6
3	KLIINISET D-VITAMIINITUTKIMUKSET 2010—LUVULLA.....	7
3.1	Tutkimusten esittely	9
3.1.1	Clinical trial of Vitamin D ₃ to Reduce Cancer Risk in Postmenopausal Women, CAPS	9
3.1.2	Vitamin D and omega-3 trial, VITAL	9
3.1.3	The Vitamin D Assessment study, ViDA	10
3.1.4	Vitamin D3 - Omega3 - Home Exercise - Healthy Ageing and Longevity Trial, DO-HEALTH	11
3.1.5	Finnish Vitamin D trial, FIND.....	12
3.1.6	The D-Health Trial: A trial of vitamin D for prevention of mortality and cancer in older Australian adults, D-Health	13
3.1.7	Vitamin D and longevity, VIDAL	13
3.2	Keskeiset tutkimustulokset	14
4	POHDINTA	15
5	JOHTOPÄÄTÖKSET.....	17
	LÄHTEET.....	19

1 JOHDANTO

D-vitamiiniin liittyvien tutkimusten kohteena on pitkään ollut erityisesti luuston terveys. D-vitamiinin saannilla ja seerumin kalsidiolitasoilla tiedetään olevan vahva yhteys luuston hyvinvointiin. Kiinnostus D-vitamiinin muita kuin luustoterveyteen liittyviä vaikutuksia kohtaan on alkanut lisääntyä vasta parin viimeisen vuosikymmenen aikana. Tutkimustulokset D-vitamiinin yhteydestä kroonisiin kansansairauksiin, kuten sydän- ja verisuonisairauksiin, syöpään, tyypin 2 diabetekseen tai kokonaisuolleisuuteen ovat kuitenkin ristiriitaisia (Rejnmark ym. 2017).

D-vitamiinin ei-luustoterveyteen liittyvistä terveysvaikutuksista on tähän mennessä raportoitu tuloksia pääasiassa havainnoivista poikkileikkaustutkimuksista tai kohortti- ja tapaus-verrokkitutkimuksista. Vaikka raportoitujen kokeellisten D-vitamiinitutkimuksien määrä on alkanut lisääntyä, useimpien otoskoko on niin pieni, ettei niiden tilastollinen voima ei riitä luotettavien syy-seurauspäätelmien tekemiseen. Lisäksi useat näistä ovat tutkimuksia, joissa D-vitamiinin muita kuin luustoterveyteen liittyviä terveysvaikutuksia on tarkasteltu tutkimusten toissijaisina päätetapahtumina (Rejnmark ym. 2017).

Koska ainoastaan havainnointiin perustuvaa tietoa ei pidetä riittävänä argumenttina syy-seurauspäätelmille, on tutkimusyhteisöissä eri puolilla maailmaa alettu toteuttaa suuria väestöpohjaisia kontrolloituja ja satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia D-vitamiinin kokonaisvaltaisten terveysvaikutusten ymmärtämiseksi. Suurista kliinisistä tutkimuksista kootut systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit mahdollistavat luotettavimpien syy-seuraussuhteiden arvioimisen, mihin perustuen voidaan esimerkiksi arvioida D-vitamiinilisien merkitystä sairauksien ehkäisyssä ja laatia ravintolisiä koskevia saantisuosituksia.

Tässä kandidaatin tutkielmassa esitellään merkittäviä 2010-luvulla tehtyjä ja meneillään olevia kliinisiä D-vitamiinitutkimuksia. Katsaukseen on valittu riittävän suurella otoskoolla tehtyjä muita kuin luustoterveyttä koskevia kokeellisia tutkimuksia. Katsauksen tavoitteena on tehdä yhteenveto siitä, mitä tuloksia tutkimuksista on jo saatu tai missä vaiheessa kukin tutkimus on menossa ja milloin tutkimustuloksia on odotettavissa.

2 D-VITAMIINI

D-vitamiini on yleisnimitys steroideille, joilla on kolekalsiferolin eli D₃-vitamiinin biologinen aktiivisuus. D-vitamiinia saadaan ruokavaliosta ja sitä muodostuu luonnollisesti myös iholla. Kolekalsiferoli (D₃-vitamiinia) on eläinperäistä ja sitä saadaan esimerkiksi kalasta, kananmunasta sekä vitamiinoiduista maitovalmisteista. Ergokalsiferoli (D₂-vitamiini) on kasvipäristä ja sen lähteitä ovat esimerkiksi jotkin metsäsienet ja vitamiinoidut kasvirasvavaliitteet. Iholla D₃-vitamiinia muodostuu kolesterolimetaboliitista UVB-säteilyn vaikutuksesta. Maksassa metaboloituvaa D-vitamiinin varastomuotoa kalsidiolia (25-(OH)-D) pidetään luotettavimpana elimistön D-vitamiinitilasta kertovana biomarkkerina seerumissa. Aktiivinen D-vitamiinin muoto elimistössä on pääasiassa munuaisissa muodostuva kalsitrioli (1,25-(OH)₂-D), jonka fysiologiset vaikutukset välittyvät tumareseptori VDR:n (vitamin D reseptori) kautta. (Freese ja Voutilainen 2015)

2.1 D-vitamiinin tehtävät ja terveysvaikutukset

Tunnetuimmat D-vitamiinin tehtävät elimistössä liittyvät kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaan. D-vitamiinin tiedetään osallistuvan muun muassa luun mineralisaatioon ja resorptioon sekä immunitietin säätelyyn. Lisäksi on esitetty, että D-vitamiini voi yhdessä tiettyjen välittäjäaineiden kanssa vaikuttaa myös insuliiniherkkyyteen ja verenpaineen säätelyyn. (Freese ja Voutilainen 2015)

Kansanterveydellisestä näkökulmasta tunnetaan parhaiten D-vitamiinin luustoon liittyvät terveysvaikutukset. D-vitamiinipuutos on yhdistetty muun muassa riisitautiin, osteomalasiaan sekä osteoporoosiin (Freese ja Voutilainen 2015). Koska D-vitamiinin fysiologisia vaikutuksia välittäviä VDR-reseptoreita on löydetty useista kudoksista ja solutyypeistä, D-vitamiinilla oletetaan olevan rooli myös useiden muidenkin kroonisten sairauksien muodostumisessa (Spedding ym. 2013). D-vitamiinin merkitystä kroonisten sairauksien muodostumisessa ei kuitenkaan toistaiseksi tunneta kovin hyvin.

D-vitamiinin merkitystä kroonisiin sairauksiin voidaan selvittää määrittämällä elimistön D-vitamiinitilasta kertovat tarkat kalsidiolin kynnsarvot. Sekä havainnoivista että kliinisistä tutkimuksista koostetuista meta-analyyseistä on saatu viitteitä seerumin kalsidiolin kynnsarvoista, joiden alapuolella sairauksien riski kasvaa ja joiden alapuolella D-

vitamiinilisistä saattaa olla hyötyä. Tähän mennessä eri tutkimuksissa ei ole havaittu johdonmukaisia kalsidiolin kynnyсарvoja, vaan kynnyсарvot ovat vaihdelleet 25 nmol/l :sta 100 nmol/l:aan eri sairauksien riskissä. (Spedding ym. 2013) Muutamissa yksittäisissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että täydentävistä D-vitamiineista on eniten hyötyä ihmisillä, joiden kalsidiolin lähtötasot ovat hyvin matalat, alle 25 nmol/l (Scragg 2018a). D-vitamiinin puutoksen kynnyсарvona pidetään alle 30-50 nmol/l:n kalsidiolipitoisuutta, ja riittävänä ja terveydelle edullisena kalsidiolipitoisuutena yleensä 75-100 nmol/l. Yli 370 nmol/l:n kalsidiolipitoisuus aiheuttaa myrkytystilan (Freese ja Voutilainen 2015).

2.2 D-vitamiinin saanti ja puutos

D-vitamiinia saadaan ruokavaliosta, ravintolisistä ja auringolle altistumisen myötä. D-vitamiinin saanti ravinnosta on yleensä vähäistä. Esimerkiksi Pohjoismaissa, Yhdysvalloissa ja Irlannissa D-vitamiinin saantia on pyritty kasvattamaan lisäämällä D-vitamiinia maitoon, maitovalmisteisiin ja levitteisiin. Myös täydentävien ravintolisien käyttö on teollisissa maissa yleistä. (Raulio ym. 2017) (Schoor ja Lips 2017) Iholla muodostuva D-vitamiini kattaa merkittävän osan saannista. D-vitamiinin muodostuminen iholla on henkilökohtaista, koska siihen vaikuttaa muun muassa ihon väri, ikä, auringolle altistumisen kesto sekä leveysaste (Schoor ja Lips 2017). Ihon pigmentti ja korkea ikä vähentävät D-vitamiinituotantoa, ja korkeilla leveysasteilla, esimerkiksi Pohjoismaissa ja Kanadassa D-vitamiinin muodostus iholla auringonvalon vaikutuksesta ei talvikuukausina (loka-maaliskuu) ole saantisuosituksiin nähden riittävää. (Grant ym. 2016) (Raulio ym. 2017)

D-vitamiinin puutos on maailmanlaajuisesti yleistä, mitä pidetään kansanterveydellisenä ongelmana. Puutosta on havaittu sekä korkeilla että alhaisilla leveysasteilla kaikissa ikäryhmissä ihon väristä riippumatta. Tämän hetkisen epidemiologiseen näyttöön perustuen on arvioitu, että esimerkiksi Länsi-Euroopan väestöstä jopa 50 %:lla on talvisin alhaiset (<50 nmol/l) kalsidiolitasot ja Oseanian väestöstä 20-50%:lla alhaiset kalsidiolitasot ympärivuotisesta auringonpaisteesta huolimatta. (Schoor ja Lips 2017) Myös pohjoisilla leveysasteilla alhaisten kalsidiolitasojen on arvioitu olevan melko yleisiä: esimerkiksi suomalaisista noin 24 %:lla ja kanadalaisista 35 %:lla kalsidiolitasot ovat alle 50 nmol/l. (Grant ym. 2016) (Raulio ym. 2017) Erittäin alhaiset (<25nmol/l) kalsidiolitasot ovat yleisimpiä Lähi-idän ja Aasian valtioissa, erityisesti naisilla. (Schoor ja Lips 2017)

Vakavan D-vitamiinipuutoksen ja alhaisten kalsidiolitasojen Lähi-Idän ja Aasian valtioissa ajatellaan johtuvan ihon tummasta väristä, auringon tietoisesta välttämisestä sekä oleskelusta ja elämisestä sisätiloissa korkean lämpötilan vuoksi. Samoissa valtioissa naisilla miehiä keskimääräistä alhaisempien kalsidiolitasojen epäillään johtuvan peittävästä pukeutumistyylistä. Keski-Euroopan tai Välimeren maihin verrattuna Pohjoismaiden keskimäärin korkeammat kalsidiolitasot johtuvat todennäköisesti ravintolisien, rasvaisten kalojen ja D-vitamiinoitujen elintarvikkeiden runsaasta käytöstä. Sekä Euroopassa että Pohjois-Amerikassa tummaihoisilla kalsidiolitasojen on havaittu olevan yleensä keskimäärin valkoisista väestöstä alhaisemmat. (Schoor ja Lips 2017)

3 KLIINiset D-VITAMIINITUTKIMUKSET 2010—LUVULLA

Taulukossa 1 on esitelty 2010-luvulla valmistuneita ja meneillään olevia kokeellisia D-vitamiinitutkimuksia, sekä yksi vielä rahoitusta hakeva tutkimus. Tarkasteltavien tutkimusten kiinnostuksen kohteet tässä katsauksessa ovat muut kuin luuston terveyteen liittyvät terveysvaikutukset, pääasiassa syöpä, sydän- ja verisuonisairaudet sekä kokonaiskuolleisuus. Tutkimusten tyypillisiä toissijaisia päätetapahtumia ovat diabetes, hengityselinsairaudet, murtumat, kaatumiset sekä elämänlaatu ja toimintakyky. Kaikissa tutkimuksissa käytössä on D₃-vitamiini.

Kaikki tarkasteltavat tutkimukset ovat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja interventiotutkimuksia. Tutkittavat ovat yli 50-vuotiaita miehiä ja naisia, ja poissulkukriteerit olivat näille D-vitamiinitutkimuksille tyypillisesti samankaltaiset: tutkittavilla ei tutkimuksesta riippuen saa olla sairaushistoriaa sydän- ja verisuonisairauksista, syövästä (lukuun ottamatta muita kuin ihosyöpiä kuin melanooma), maksa- tai munuaissairauksista, kilpirauhasen tai lisäkilpirauhasen toimintahäiriöistä, hyperkalsemiasta, sarkoidoosista tai tuberkuloosista. Jokaisessa tutkimuksessa omaehtoisten ravintolisien (D₃-vitamiini-, kalsium- ja Omega3-rasvahappolisät) käyttöä on rajoitettu tutkimuskohtaisesti tutkimusvalmisteiden mukaan. Mahdollisten omaehtoisten ravintolisien käyttö huomioon ottaen kaikissa tutkimuksissa suurimman annoksen saavilla tutkimusryhmällä D₃-vitamiinin kokonaissaanti ylittää nykyiset suositukset.

Taulukko 1. Kliinisiä D-vitamiinitutkimuksia 2010-luvulla.

Tutkimus, paikka	Otoskoko (n)	Tutkittavien ikä (v) ja sukupuoli	Tutkimusaika (intervention kesto)	Tutkimus- valmiste	Päätetapahtumat
CAPS, U.S.	2303	≥ 55 N	2009- 2015 (4 vuotta)	D ₃ -vitamiini: 50 µg/d Ca: 1200 mg/ d	<i>Ensisijainen:</i> syöpä <i>Toissijainen:</i> sydän- ja verisuonisairaudet, nivelrikko, paksusuolen adenooma, diabetes, ylähengitystieinfektio, murtumat, kaatuminen
VITAL, U.S.	25 871	≥ 50 M ≥ 55 N	2010-2018 (5 vuotta)	D ₃ -vitamiini: 50 µg/d Omega-3: 840 mg/d	Sydän- ja verisuonisairaudet, syöpä
ViDA, Uusi- Seelanti	5108	50-84 M, N	2011-2015 (~3,3 vuotta)	D ₃ -vitamiini: 2,5 mg/kk (≈ 80 µg/d)	<i>Ensisijainen:</i> sydän- ja verisuonisairaudet <i>Toissijainen:</i> hengityselinsairaudet, murtumat, syöpä
DO- HEALTH, Sveitsi	2159	≥ 70 M, N	2012- 2017 (3 vuotta)	D ₃ -vitamiini: 50 µg/d, Omega-3: 1g/d	<i>Ensisijainen:</i> murtumat, kognitiivinen toiminta, verenpaine, alaraajojen lihasten toiminta, infektiöherkkyys <i>Toissijainen:</i> kaatuminen, nivelterveys, sarkopenia, heikkous, glukoosimetabolia ja diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet, toimintakyky, elämänlaatu
FIND, Suomi	2495	≥ 60 M ≥ 65 N	2012- 2018 (5 vuotta)	D ₃ -vitamiini: 40 µg/d, 80 µg/d	<i>Ensisijainen:</i> sydän- ja verisuonisairaudet, syöpä <i>Toissijainen:</i> infektiot, tyypin 2 diabetes, murtumat, kipu, masennus ja koherenssin tunne
D-Health, Australia	21 315	60-84 M, N	2014-2024 (5+5 vuotta)	D ₃ -vitamiini: 1,5 mg/kk (50 µg/d)	Kokonaiskuolleisuus, syöpä
VIDAL, U.K. [pilotti]	20 000 [1 615]	65-84 M, N	- (10 vuotta) [2011-2013] [2 vuotta]	D ₃ -vitamiini: 2,5 mg/kk (≈ 80 µg/d)	Suunnitellut: kokonaiskuolleisuus, sairastuvuus [Tutkimusasetelma- ja menetelmät]

CAPS= Clinical trial of Vitamin D₃ to Reduce Cancer Risk in Postmenopausal Women, VITAL= Vitamin D and omega-3 trial, ViDA= The Vitamin D Assessment study, DO-HEALTH= Vitamin D3 - Omega3 - Home Exercise - Healthy Ageing and Longevity Trial, FIND= Finnish Vitamin D trial, VIDAL= Vitamin D and longevity

3.1 Tutkimusten esittely

3.1.1 Clinical trial of Vitamin D₃ to Reduce Cancer Risk in Postmenopausal Women, CAPS

CAPS on yhdysvaltalainen vuosina 2009-2015 toteutettu väestöpohjainen interventiotutkimus. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli selvittää, vähentävätkö D₃-vitamiini ja kalsium riskiä sairastua syöpään. Lisäksi oltiin kiinnostuneita sydän- ja verisuonitauti-, nivelrikko, paksusuolen adenooma-, diabetes-, ylähengitystieinfektio-, murtuma- ja kaatumistapauksista. (U.S. National Library of Medicine 2018a) Tutkimus toteutettiin terveillä, vaihdevuodet ohittaneilla yli 55-vuotiailla naisilla Nebraskan osavalttiosta. Tutkittavat seulottiin puhelinhaastattelulla, jonka jälkeen tutkittavat satunnaistettiin tutkimusryhmiin ensimmäisellä tutkimuskäynnillä. (Lappe ym. 2017) Tutkimukseen osallistuvien tuli olla perusterveitä ja saada kognitiivisia kykyjä mittaavasta Mini Mental State Examination (MMSE) -testistä riittävän paljon pisteitä, eikä heillä ei saanut olla sairaushistoriassa diagnooseja syövästä (lukuun ottamatta tiettyjä ihosyöpätyyppejä), munuaissairauksista, sarkoidoosista tai tuberkuloosista (U.S. National Library of Medicine 2018a).

Tutkimuksen otoskoko oli 2303. Tutkittavat jaettiin kahteen ryhmään: koeryhmään (n=1156), joka sai päivittäin 50 µg D₃-vitamiini- sekä 1500 mg kalsiumravintolisät (500 mg:n tabletti kolmesti päivässä), ja kontrolliryhmään (n=1147), joka sai lumevalmisteita. Tutkittavilla sai lisäksi olla käytössä omaehtoiset päivittäiset 20 µg:n D₃-vitamiini- ja 1500 mg:n kalsiumlisät. Sairaustapauksien seuranta sekä tutkimusvalmisteiden jako ja tutkimukseen sitoutumisen seuranta palautettujen valmistepakkausten perusteella tapahtui 6 kuukauden välein tehtyjen tutkimuskäyntien yhteydessä. Tutkittavien seerumin kalsidioli-, kalsium- ja kreatiniinipitoisuudet määritettiin vuosittain, ja lisäksi tutkimuksen alussa ja lopussa tutkittavat punnittiin, heidän pituutensa mitattiin ja he vastasivat ruoankäyttöä mittaavaan The Block 2005-frekvenssikyselyyn. Intervention kesto oli 4 vuotta. (Lappe ym. 2017)

3.1.2 Vitamin D and omega-3 trial, VITAL

VITAL on vuosina 2011-2018 toteutettu suuri yhdysvaltalainen interventiotutkimus, jonka tavoitteena on arvioida D₃-vitamiini- ja omega-3 rasvahappolisien merkitystä syöpien sekä sydän- ja verisuonitautien ehkäisyssä. Tutkimuksessa on mukana 25 875 yli 50-vuotiasta miestä

ja yli 55-vuotiaita naista, joista 5107 tutkittavan alaotos edustaa afroamerikkalaista vähemmistöä. (Shari ym. 2016) (Manson ym. 2012) Tutkittavilla ei saanut olla sairaushistoriassa syöpää (lukuun ottamatta muita ihosyöpiä kuin melanooma), sydän- ja verisuonitauteja, munuaissairauksia, maksasairauksia, hyperkalsemiaa, lisäkilpirauhasen toimintahäiriöitä, sarkoidoosia, tuberkuloosia sekä kala- tai soija-allergiaa (U.S. National Library of Medicine 2018b). Ennen satunnaistamista tutkittavat söivät kolme kuukautta lumevalmisteita, minkä jälkeen tutkittavat jaettiin neljään ryhmään, ja saivat päivittäin 50 µg:n D₃-vitamiinilisän ja/tai 840 mg:n omega-3 rasvahappolisän (EPA:DHA = 465:375 mg) ja/tai lumevalmisteita. Omaehtoisten ravintolisien käyttö tuli rajoittaa 20 µg:aan D₃-vitamiinia ja 1200 mg:aan kalsiumia vuorokaudessa. (Shari ym. 2016)

Tutkittavat vastasivat vuosittain terveydentilaa kuvaavaan kyselyyn, jossa oli kysymyksiä elämäntavoista (liikunta, ruokavalio, tupakointi, lääkkeiden ja ravintolisien käyttö) ja sairauksista (U.S. National Library of Medicine 2018b). Lisäksi 16 956:lta (josta 6000:lta joka vuosi) tutkittavalta otettiin tutkimuksen alussa verinäyte (kalsidiolin sekä EPA:n ja DHA:n määrittäminen) ja 1054 tutkittavalle tehtiin tarkempia kliinisiä kokeita (tutkimuksen alussa, sekä 2. ja 4. tutkimusvuotena), jossa oli antropometrisia mittauksia, verenpaineen mittaus, fyysisen suorituskyvyn mittaus, paastoveri- ja virtsa näytteet, glukoosirasitustesti, spirometria, EKG, luuntiheysmittaus, 2D-kaikukardiografia sekä mielialamittaus. Intervention kesto oli 5 vuotta. (Shari ym 2016)

3.1.3 The Vitamin D Assessment study, ViDA

ViDA on vuosina 2011-2015 Uudessa-Seelannissa toteutettu interventiotutkimus, jonka ensisijainen tavoite oli selvittää, ehkäiseekö kuukausittain saatava suuri D₃-vitamiiniravintolisä sydän- ja verisuonitautien ilmaantumisesta. (Scragg ym. 2017) Lisäksi tutkimuksessa oltiin kiinnostuneita D₃-vitamiinin vaikutuksesta hengityselinten sairauksien, murtumien ja syöpien esiintymiseen. (ANZCTR 2018) (Khaw ym. 2017) Yhteensä 47 905 Aucklandilaiselle 50-84-vuotiaalle aikuiselle lähetettiin kutsu tutkimukseen, ja kutsutuista 5250 osallistui tutkimuksen alkukäynnille. Tutkimuskäynnillä selvitettiin tutkittavien ikä, sukupuoli, pituus, paino, rotu, koulutus, elämäntavat (tupakointi, alkoholi, fyysinen aktiivisuus, auringolle altistuminen viimeisen 3 kk:n aikana), ravintolisien käyttö (D₃-vitamiini ja kalsium) ja sairaushistoria (sydän ja verisuonisairaudet ja diabetes), sekä heille tehtiin verenpainemittaus ja otettiin verikoe hyperkalsemian seulontaa ja seerumin kalsidiolitason määrittäystä varten. Poissulkukriteereinä oli D₃-vitamiinilisien (> 15 tai 20 µg/vrk ikäryhmästä riippuen) käyttö, liian korkea veren

kalsiumtaso (>10.0 mg/dl), diagnoosi psyykkisestä sairaudesta tai sairaushistoria hyperkalsemiasta, munuaiskivistä, sarkoidoosista, lisäkilpirauhasen toimintahäiriöistä tai mahalaukun ohitusleikkauksesta. Lopullinen otoskoko oli 5108. (Scragg ym. 2017)

Tutkimuksen alussa, ennen satunnaistamista interventoryhmään ($n=2558$) ja lumeryhmään ($n=2550$) kaikki tutkittavat saivat seerumin kalsidiolin lähtötasojen optimoimiseksi lumevalmisteen (ns. wash-out -jakso, kesto 1 kk). Intervention ensimmäisenä kuukautena tutkittavat saivat kaksi (yht. 5 mg), ja ensimmäisen kuukauden jälkeen yhden 2,5 mg:n (≈ 80 $\mu\text{g/d}$) D_3 -vitamiini- tai lumevalmisteen kuukausittain. Sitoutumista tutkimukseen seurattiin valmisteiden lähettämisen yhteyteen liitettyllä kyselylomakkeella. Päätetapahtumia seurattiin Uuden-Seelannin terveydenhuollon järjestelmien kautta. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 5 vuotta ja tutkimusvalmisteita syötiin keskimäärin 3,3 vuoden ajan (vaihteluväli 2,5-4,2 vuotta). (Scragg ym. 2017)

3.1.4 Vitamin D3 - Omega3 - Home Exercise - Healthy Ageing and Longevity Trial, DO-HEALTH

DO-HEALTH on Zurichin yliopistossa vuosina 2012-2017 toteutettu interventiotutkimus, jonka tavoitteena oli selvittää, ehkäiseekö D_3 -vitamiinilisä, omega-3 rasvahappolisä sekä yksinkertaiset fyysiset harjoitukset sairauksien puhkeamista, ja pidentävätkö kyseiset ravintolisät yhdessä fyysisten harjoitusten kanssa ikääntyvien ihmisten eliniänodotetta. Ensisijaisesti tutkimuksessa oltiin kiinnostuneita murtumariskistä, alaraajojen lihasten toiminnasta, kognitiivisista toiminnoista, verenpaineen noususta sekä infektioiden määrästä. Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin kaatumisten vähentymistä, nivelterveyttä, sarkopenian syntymistä, haurastumista, suun ja hampaiden terveyttä, glukoosimetaboliaa ja diabeteksen syntyä, sydän- ja verisuonitautien puhkeamista, toimintakykyä sekä elämänlaatua. (University of Zurich 2018)

Tutkimukseen rekrytoitiin kotona asuvia toimintakykyisiä yli 70-vuotiaita ihmisiä viidestä Euroopan maasta (Itävalta, Portugali, Ranska, Sveitsi ja Saksa) (University of Zurich 2018). Tutkittavilla ei saanut olla käytössä omega-3 rasvahappolisää eikä yli 25 $\mu\text{g:n}$ päivittäistä (tai 7,3 mg/kk) D -vitamiinilisää, eikä lähihistoriassa saanut olla diagnooseja toimintakykyä heikentävistä sairauksista (syöpä, sydän- ja verisuonisairaudet, maksasairaudet, munuaissairaudet, tuberkuloosi, sarkoidoosi, hyperkalsemia, lisäkilpirauhasen toimintahäiriöt sekä kuulo- tai näkövamma). Omaehtoisen omega-3 rasvahappolisän käyttö ei tutkimuksen

aikana ollut sallittua, ja D-vitamiinilisä tuli rajoittaa 20 µg:aan ja kalsiumlisä 500 mg:aan vuorokaudessa. (U.S. National Library of Medicine 2018c)

Tutkimuksen otoskoko oli 2159. Tutkittavat jaettiin kahdeksaan ryhmään, joissa oli kolme kertaa viikossa tehtävän voima- tai venyttelyharjoittelun lisäksi käytössä päivittäinen 50 µg:n D₃-vitamiinilisä ja 1,0 g:n omega-3-rasvahappolisä (EPA:DHA=1:2), toinen ravintolisistä lumevalmisteen kanssa tai ainoastaan lumevalmisteita. Tutkittavia seurattiin kolmen kuukauden välein joko tutkimuskäynneillä tai puhelinhaastattelulla 3 vuoden ajan. (U.S. National Library of Medicine 2018c)

3.1.5 Finnish Vitamin D trial, FIND

FIND on vuonna 2012 alkanut suomalainen D-vitamiinitutkimus, jonka ensisijaisena tavoitteena on tutkia D₃-vitamiinilisän vaikutusta sydän- ja verisuonitautien sekä syövän ilmaantuvuuteen ikääntyneillä ihmisillä. Lisäksi tutkimuksessa ollaan kiinnostuneita D₃-vitamiinilisän vaikutuksesta muihin sairauksiin, kuten tyypin 2 diabetekseen, masennukseen tai luuston terveyteen. Tutkimukseen kutsuttiin kirjeitse väestörekisteristä poimittuja yli 60-vuotiaita miehiä ja yli 65-vuotiaita naisia Itä-Suomesta, ja lisäksi tutkittavia värvättiin lehti-ilmoitusten avulla. Tutkimuksesta suljettiin pois henkilöt, jotka sairastivat sydän- ja verisuonisairauksia, syöpää (lukuun ottamatta muut ihosyövät kuin melanooma), munuaissairauksia, sarkoidoosia, maksasairauksia, hyperkalsemiaa tai lisäkilpirauhasen liikatai vajaatoimintaa. (UEF 2018)

Tutkimuksen otoskoko on 2495. Tutkittavat on satunnaistettu kolmeen ryhmään, jossa he saavat joko päivittäisen 40 µg:n tai 80 µg D₃-vitamiinilisän tai lumevalmisteen. Tutkimuksen aikana omaehtoisten ravintolisien käyttö on rajoitettu 20 µg:aan D₃-vitamiinia ja 1200 mg:aan kalsiumravintolisää päivässä. (U.S. National Library of Medicine 2018d) Tutkimus toteutetaan kyselylomakkeella, jossa on kysymyksiä ravitsemustottumuksista, terveydentilasta, elintavoista, lääkkeiden ja omaehtoisten ravintolisien käytöstä sekä sairauksista. Tutkimusvalmisteiden käyttöä sekä päätetapahtumia seurataan vuosittain täytettävillä lomakkeilla, ja sairastuvuustietoja saadaan myös kansallisista rekistereistä. Lisäksi noin 600 tutkittavaa on käynyt kahden ensimmäisen tutkimusvuoden aikana tutkimuskäynneillä Itä-Suomen yliopistossa, jossa heiltä otettiin veri- ja virtsanäytteet (seerumin kalsidioli- ja kalsiumpitoisuus, maksan ja munuaisten toimintaa kuvaavat biomarkerit sekä mahdollinen

DNA-määritys), mitattiin verenpaine ja luuntiheys, tehtiin sokerirasitustesti sekä erilaisia lihasvoima- ja havainnointikykytestejä. Intervention kesto on viisi vuotta. (UEF 2018)

3.1.6 The D-Health Trial: A trial of vitamin D for prevention of mortality and cancer in older Australian adults, D-Health

D-Health on vuonna 2014 alkanut australialainen kymmenen vuotta kestävä D-vitamiinitutkimus, jonka viisivuotista interventiojaksoa seuraa 5 vuoden seuranta-aika. Tutkimuksen ensisijainen tavoite on selvittää, miten D₃-vitamiinilisä vaikuttaa kokonaiskuolleisuuteen. Lisäksi ollaan kiinnostuneita, vaikuttaako D₃-vitamiinilisä syöpätapauksien ilmaantuvuuteen. Tutkimukseen rekrytoitiin väestörekisteristä terveitä 60-84-vuotiaita australialaisia miehiä ja naisia, joilla oli käytössä enintään 12,5 µg:n D₃-vitamiinilisä vuorokaudessa. Lisäksi poissulkukriteereinä olivat hyperkalsemia, lisäkilpirauhasen liikatoiminta, munuaiskivet, osteomalasia tai sarkoidoosi. (Neale ym. 2016)

Tutkimuksessa on mukana 21 315 henkilöä. Tutkittavat satunnaistettiin ikävuosittain (60-64-, 65-69-, 70-74- ja 75-84-vuotiaat) kahteen ryhmään: interventioyhmään, joka saa kerran kuukaudessa 1,5 mg:n (≈ 50 µg/d) D₃-vitamiinilisän, ja lumevalmisteryhmään. Tutkittavat raportoivat sitoutumistaan kerran vuodessa kyselylomakkeella, ja lisäksi satunnaisesti valituilta 600 tutkittavalta mitataan vuosittain seerumin kalsidiolitasot. Päätetapahtumia seurataan Australian kansallisista kuolleisuus- ja syöpärekistereistä. Tutkimuksessa seurataan itseraportointiin perustuen myös useiden muiden sairauksien, kuten sydän- ja verisuonisairauksien, masennuksen, hengityselinten sairauksien, kilpirauhasen toimintahäiriöiden sekä diabeteksen ilmaantuvuutta. (Neale ym. 2016)

3.1.7 Vitamin D and longevity, VIDAL

VIDAL on vuosina 2011-2013 Iso-Britanniassa toteutettu pilottitutkimus, jonka tavoitteena oli kartoittaa mahdolliseen suurempaan D-vitamiinitutkimukseen sopivat tutkimusmenetelmät ja -asetelma. Toistaiseksi vielä rahoitusta odottavan päätutkimuksen tavoite on selvittää D₃-vitamiinivalmisteiden vaikutusta sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen (BMC 2018). VIDAL:n pilotti toteutettiin 65-84-vuotiailla henkilöillä, joiden seerumin kalsiumpitoisuus oli vähintään 2,65 mmol/l. Tutkittavat jaettiin sekä avoimeen lumekontrolloituun (n=407+421) että kaksoissokkoutettuun lumekontrolloituun (n=395+392) tutkimusjoukkoihin (LSHTM 2018), ja tutkimuksessa käytettiin 2,5 mg:n (≈ 80 µg/d) kuukausittaista D₃-vitamiinilisää. Tutkittavien

tuli olla perusterveitä eikä heillä saanut olla tuberkuloosia, maksa- tai munuaissairauksia, sarkoidoosia, lisäkilpirauhasen liikatoimintaa tai syöpähistoriaa. Sekä pilotin alussa että lopussa tutkittavat vastasivat kyselyyn (elämäntavat ja auringolle altistuminen) ja heiltä otettiin verinäytteet seerumin kalsidiolin määritystä varten. Sairastuvuustietoja kerättiin paikallisten sairaaloiden rekistereistä. Yhteensä 1615 henkilöä osallistui 2 vuotta kestäneeseen pilottitutkimukseen. (BMC 2018)

3.2 Keskeiset tutkimustulokset

Taulukkoon 2 on koottu edellä esitellyjen tutkimusten valmistumisajankohdat. Tarkastelluista seitsemästä tutkimuksesta kolme on päättynyt ja niistä kahdesta on raportoitu tieteellisissä julkaisuissa tuloksia niiden ensisijaisten päätapahtumiensa osalta (Lappe ym. 2017) (Scragg ym. 2017). Tutkimuksista kolme on kesken ja yksi hakee vielä rahoitusta.

Taulukko 2. D-vitamiinitutkimusten valmistumisajat.

Tutkimus, paikka	Tutkimuksen valmistumisaika	Tulokset
CAPS, U.S.	Päättynyt 2015	Lappe ym. 2017
ViDA, Uusi-Seelanti	Päättynyt 2015	Scragg ym. 2017
DO-HEALTH, Sveitsi	Päättynyt tammikuussa 2018	Ei julkaisuja
VITAL, U.S	Kesken. Arvioitu valmistumisajankohta: marraskuu 2018	Ei julkaisuja
FIND, Suomi	Kesken. Arvioitu valmistumisajankohta: joulukuu 2018	Ei julkaisuja
D-Health, Australia	Kesken. Arvioitu valmistumisajankohta: tammikuu 2024	Ei julkaisuja
VIDAL, U.K	Etsii rahoitusta	Ei julkaisuja

CAPS= Clinical trial of Vitamin D₃ to Reduce Cancer Risk in Postmenopausal Women, ViDA= The Vitamin D Assessment study, DO-HEALTH= Vitamin D₃ - Omega3 - Home Exercise - Healthy Ageing and Longevity Trial, VITAL= Vitamin D and omega-3 trial, FIND= Finnish Vitamin D trial, VIDAL= Vitamin D and longevity

CAPS –tutkimuksessa D₃-vitamiini- ja kalsiumlisän ei havaittu vähentävän vaihevuodet ohittaneiden naisten riskiä sairastua syöpään. Lähtötilanteessa tutkimusryhmät olivat ominaisuuksiltaan (tutkittavien ikä, rotu, etnisyys, ruumiin koko, ruokavalio, ravintolisien käyttö ja tupakointi) keskenään samankaltaisia. Myös seerumin kalsidiolipitoisuudet olivat

tutkimuksen alussa molemmissa tutkimusryhmissä samalla tasolla: tutkimusryhmässä keskimäärin 82,3 nmol/l ja lumeryhmässä keskimäärin 81,6 nmol/l.

Neljä vuotta kestäneen kokeellisen tutkimuksen lopussa D₃-vitamiinia ja kalsiumia saaneiden ryhmässä havaittiin tutkittavien seerumin kalsidiolitasoissa selkeä nousu lähtötilanteeseen verrattuna. Keskimääräinen seerumin kalsidiolipitoisuus oli tutkimuksen alussa 82,3 nmol/l ja tutkimuksen lopussa 108,8 nmol/l. Lumeryhmässä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää seerumin kalsidiolipitoisuuden muutosta. Havaittu ryhmien välinen 30,0 nmol/l :n ero kalsidiolitasojen muutoksessa oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$). Syöpään sairastumisessa ei tutkimusryhmien välillä havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa (ero 1,7 %, $p = 0,06$). Intervention aikana 45 tutkittavaa tutkimusryhmästä (3,9 %) ja 64 tutkittavaa lumeryhmästä (5,6 %) sairastui syöpään. (Lappe ym. 2017)

ViDA-tutkimuksessa kerran kuukaudessa annetulla suurella kerta-annoksella (2,5 mg) D₃-vitamiinia ei havaittu olevan sydän- ja verisuonitauteja ehkäisevää vaikutusta. Lähtötilanteessa tutkittavien kalsidiolitasot olivat molemmissa ryhmissä keskimäärin 60,9 nmol/l. Tutkimuksen lopussa D₃-vitamiinivalmistetta saaneilla keskimääräinen kalsidiolipitoisuus oli 135,0 nmol/l, lumevalmistetta saaneilla taso oli keskimäärin 65,9 nmol/l. Havaittu ryhmien välinen ero oli lähes 70 nmol/l. Keskimäärin 3,3 vuotta kestäneen tutkimusjakson aikana D₃-vitamiinivalmistetta saaneiden ryhmässä diagnosoitiin 303 ja lumeryhmässä 293 sydän- ja verisuonisairaustapausta, mutta havaittu ero ryhmien välillä sydän- ja verisuonisairauksien kokonaisilmaantuvuudessa ($p = 0,81$) tai minkään yksittäisen sydän- tai verisuonisairauden ilmaantuvuudessa ei ollut tilastollisesti merkitseviä. (Scragg ym. 2017)

4 POHDINTA

Katsauksessa esiteltyjen tutkimusten tuloksia on tähän mennessä raportoitu vasta vähän. Ainoastaan CAPS- ja ViDA-tutkimusten tuloksia on raportoitu tieteellisissä julkaisuissa. Molempien tutkimusten tulokset olivat yhteneväiset, vaikka D-vitamiinilisät nostivat seerumin kalsidiolipitoisuuksia, ei niissä havaittu merkitseviä yhteyksiä D-vitamiinilisän ja pienentyneiden sairastumisriskien välillä. CAPS-tutkimuksessa kalsiumilla ja D₃-vitamiinilla ei havaittu olevan syöpäriskiä pienentävää (Lappe ym. 2017) eikä ViDA-tutkimuksessa D₃-vitamiinilla sydän- ja verisuonisairauksia ehkäisevää vaikutusta (Scragg ym. 2017).

Useat ei-kokeellisilla tutkimusasetelmilla tehdyt tutkimukset sekä niistä kootut meta-analyysit ovat antaneet vahvoja viitteitä alhaisen seerumin kalsidiolitason yhteydestä muun muassa kohonneeseen sydän- ja verisuonisairausriskiin (Zhang ym. 2017), paksusuolensyöpäriskiin (Yin ym. 2009) (Lee ym. 2011), sekä tyypin 2 diabeteksen (Lucato ym. 2017) ja kokonaiskuolleisuuden riskiin (Schöttker ym. 2014). Nykyisissä kliinisissä tutkimuksissa ollaan ensisijaisesti kiinnostuneita korkeampien kalsidiolitasojen yhteydestä pienempään sairastuvuuteen sekä täydentävien D-vitamiinilisien mahdollisesta hyödynnettävyydestä sairauksien ehkäisyssä. Havainnot D-vitamiinin muista kuin luustoterveyteen liittyvistä terveysvaikutuksista ovat kuitenkin tähän mennessä ei-kokeellisten ja kokeellisten tutkimusten välillä olleet osittain ristiriitaisia. Kokeellisia tutkimuksia sisältävissä meta-analyyseissä D-vitamiinilla on havaittu olevan hyödyllisiä vaikutuksia pienempään kokonaiskuolleisuuteen (Rejnmark ym. 2017) (Gaksch ym. 2017), mutta esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksiin tai tyypin 2 diabeteksen riskiin ei täydentävillä D-vitamiinilisillä toistaiseksi ole havaittu olevan hyödyllisiä tai haitallisia vaikutuksia, ja syöpäriskiin liittyvät tulokset ovat epä johdonmukaisia vastaavien havaintojen tekemiseksi (Rejnmark ym. 2017). CAPS- tai ViDA-tutkimuksessakaan ei havaittu tavoiteltua havaintoa D-vitamiinin hyödyllisyydestä sairauksien ehkäisyyn.

Vaikka kokeellisia tutkimuksia pidetään tutkimustyybiltään luotettavimpana tehtäessä syy-seurauspäätelmiä, liittyy D-vitamiini-interventioihin usein myös rajoitteita, jotka heikentävät niiden luotettavuutta ja laatua. Havainnoiviin tutkimuksiin verrattuna tutkittaville työläiden kliinisten kokeiden otoskoko on haastavaa saada riittävän suureksi, mikä olisi edellytys tutkimustulosten yleistettävyydelle ja tutkimuksen riittävälle voimalle. Kun lisäksi tiedetään, että tutkimuksiin osallistuu tavallisesti terveystietoisia ja terveellisemmät elämäntavat omaavia ihmisiä, yleistys koko väestöön tulee tehdä suurella varauksella. CAPS-tutkimuksen tulosten yleistettävyyttä heikentää myös se, että se toteutettiin vain naisilla. Erityisesti pitkällä aikavälillä muodostuvat sairaudet (esim. useat syöpätyypit) päätapahtumina vaatisivat myös nyt tehtyjä tai tekeillä olevia tutkimuksia pidemmän tutkimusajan, sillä on arvioitu, että esimerkiksi syöpään liittyvistä viisi vuotta kestäneistä interventioista olisi kaksinkertaisella tutkimusajalla voitu havaita positiivisia yhteyksiä. Pitkään tutkimusaikaan sitoutuminen on kuitenkin keskimäärin heikompaa ja tutkimuksesta poisjäänti suurempaa. (Scragg 2018b) Täydentäviä D-vitamiinitutkimuksia voi häiritä myös se, että D-vitamiinia saadaan luonnollisesti ruokavaliosta ja auringolle altistumisen myötä. (Scragg 2018a).

D-vitamiinitutkimusten tuloksia tulkitessa ja syy-seuraussuhteita arvioitaessa on huomioitava, että havainnoivissa tutkimuksissa yhteys suurentuneeseen sairastuvuusriskiin on havaittu

alhaisilla kalsidiolitasoilla, ja kokeelliset D-vitamiinitutkimukset CAPS- ja ViDA-tutkimukset mukaan lukien on poikkeuksetta tehty ihmisillä, joilla keskimääräiset seerumin kalsidiolitasot eivät ole tutkimusten alussa olleet poikkeuksellisen alhaiset (Rejnmark ym. 2017). Tulkintaa hankaloittaa lisäksi se, että seerumin kalsidiolin kynnsarvoista on eri sairauksien yhteydessä esitetty erilaisia raja-arvoja. Vaikka tarkkojen kalsidiolin kynnsarvojen asettamiseksi tarvitaan edelleen lisää tutkimusta, on havaintojen perusteella täydentävästä D-vitamiinista ajateltu olevan eniten hyötyä ihmisille, joiden D-vitamiinin saanti on vähäistä ja seerumin kalsidiolitasot matalia. (Scragg 2018a) Tähän mennessä valmistuneiden korkeilla kalsidiolitasoilla tehtyjen kliinisten kokeiden perusteella ei voida kumota hypoteesia D-vitamiinin hyödyllisistä terveysvaikutuksista alhaisilla kalsidiolitasoilla, ja lisäksi on täysin mahdollista, että kynnsarvot voivat vaihdella eri sairausriskien välillä.

Tieteellisistä julkaisuista löytyy pohdintaa myös siitä, mikä tekijöistä on todellinen syy ja mikä seuraus. On esitetty, että alentunut seerumin kalsidiolipitoisuus ei välttämättä ole syy sairauden puhkeamiselle, vaan se on seurausta huonontuneesta terveydentilasta tai sairaudesta. Väitettä perustellaan sillä, että vaikka useiden ei-kokeellisten havainnointitutkimusten tulokset antavat vahvoja viitteitä alhaisen kalsidiolitason käänteisestä yhteydestä monien kansansairauksien ilmaantuvuuteen, ei kokeellisissa tutkimuksissa ainakaan toistaiseksi ole havaittu johdonmukaista lineaarista yhteyttä korkeamman kalsidiolitason ja pienemmän sairastuvuuden välillä. Alhaisen kalsidiolitason on arveltu voivan johtua sairauksien esiintymiseen ja etenemiseen liitetystä tulehdusprosessista. (Autier ym. 2014) (Autier ym. 2017) Jos alhaisen kalsidiolitason ei oleteta olevan riskitekijä sairauksien puhkeamiselle, voidaan pohtia myös sitä, onko täydentäviä D₃-vitamiinilisiä mahdollista käyttää ja suositella sairauksien ehkäisyyn.

Lopullinen vastaus D-vitamiinin ja kansansairauksien syy-seuraussuhteille tullaan todennäköisesti saamaan tulevien vuosien aikana, kun suuret kliiniset D-vitamiinitutkimukset valmistuvat. Luotettavien syy-seurauspäätelmien tekemiseksi tarvitaan kliiniset tutkimukset kokoava meta-analyysi, joka tullaan tekemään muutaman vuoden sisään tutkimusten valmistuttua.

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän kirjallisuuskatsauksen kriteerit täyttäviä D₃-vitamiinilisiä koskevia kokeellisia tutkimuksia löytyi seitsemän. Tutkimusten keskeisimpiä tavoitteita on arvioida D₃-

vitamiinilisän vaikutusta yleisimpien kansansairauksien riskiin ja kuolleisuuteen. Päätetapahtumista ollaan kiinnostuneita painotetusti sairauksien ehkäisyn näkökulmasta.

Hyvin toteutettuja kliinisiä D-vitamiinitutkimuksia on viime vuosina tehty muutamia ja useita on parhaillaankin käynnissä. Tutkimustuloksia D-vitamiinin terveysvaikutuksista on odotettavissa lisää lähivuosien aikana, ja katsauksen kontrolloitujen, satunnaistettujen ja sokkoutettujen kokeellisten tutkimusten tuloksista saadaan lähivuosina luotettavaa tieteellistä tietoa siitä, voiko täydentävistä D₃-vitamiinivalmisteista olla hyötyä kroonisten kansansairauksien ehkäisyssä.

LÄHTEET

Australian New Zealand Clinical Trials Registry. ANZCTR. <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=ACTRN12611000402943> (luettu 3.8.2018)

Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89.

Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M. Effect of vitamin supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:925-1004.

BioMed Central Ltd. Part of Springer Nature. ISRCTN registry. Vitamin D and Longevity (VIDAL) Trial: Randomised Feasibility Study. <http://www.isrctn.com/ISRCTN46328341> (luettu 12.6.2018)

Freese R, Voutilainen E. Vitamiinit ja kivennäisaineet sekä muut ravinnon yhdisteet. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M. toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s.88-167.

Grant W.B, Whiting S.J, Schwalfenberg G.K, Genius S.J, Kimball S.M. Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or above 100 nmol/l. *Dermatoendocrinol.* 2016;8:e1248324

Khaw K-T, Stewart A.W, Waayner D, Lawes C.M.M, Toop L, Camargo C.A, Scragg R. 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;5:438-447.

Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R.R, Garland C, Gorham E, Baggerly K, McDonnell A.L. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women. *JAMA.* 2017;317:1234-1243.

Lee J.E, Li H, Chan A.T, Hollis B.W, Lee I-M, Stampfer M.J, Wu K, Giovannucci E, Ma J. Circulating Levels of Vitamin D and Colon and Rectal Cancer: The Physician's Health Study and Meta-analysis of Prospective Studies. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4:735-743.

London School of Hygiene & Tropical Medicine. Vitamin D and Longevity (VIDAL) Trial. News. <http:// Vidal.lshtm.ac.uk/news/> (luettu 12.6.2018)

Lucato P, Solmi M, Maggi S, Bertocco A, Bano G, Trevisan C, Manzato E, Sergi G, Schofield P, Kouidrat Y, Veronese N, Stubbs B. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2016;100:8-15.

Manson J.A.E, Bassuk S.S, Lee I-M, Cook N.R, Albert M.A, Gordon D, Zaharris E, MacFadyen J.G, Danielson E, Lin J, Zhanga S.M, Buring J.E. The VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL): Rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33:159-171.

Neale R.E, Armstrong B.K, Baxter C, Duarte Romero B, Ebeling P, English D.R, Kimlin M.G, McLeod D.S.A, O'Connell R.L, Van der Pols J.C, Venn A.J, Webb P.M, Whiteman D.C, Wockner L. The D-Health Trial: A randomized trial of vitamin D for prevention of mortality and cancer. *Contemp Clin Trials*. 2016;48:83-90.

Raulio S, Erlund I, Männistö S, Sarlio-Lähteenkorva S, Sundvall J, Tapaninen H, Vartiainen E, Virtanen S.M. Successful nutrition policy: improvement of vitamin D status in Finnish adults over the last decade. *Eur J Public Health*. 2017;27:268-273

Rejnmark L, Sofie Bislev L.S, Cashman K.D, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grubler M, Grimnes G, Gudnason V, Lips P, Pilz S, van Schoor N.M, Kiely M, Jorde R. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017;12:e0180512.

Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:845-870.

Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen E.H.J.M, de Groot L, Streppel M, Gardiner J, Ordóñez-Mena J.M, Perna L, Wilsgaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njølstad I, Bøgeberg Mathiesen E, Kubínová R, Pająk A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ*. 2014;348:g3656.

Scragg R, Stewart A.W, Waayer D. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2:608-616.

Scragg R. Emerging Evidence of Thresholds for Beneficial Effects from Vitamin D Supplementation. *Nutrients*. 2018a;10:561.

Scragg R. Limitations of vitamin D Supplementation trials: Why observational studies will continue to help determine the role of vitamin D in health. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018b;177:6-9.

Shari S, Bassuk S.S, Manson J.A.E, Lee I-M, Cook N.R, Christen W.G, Bubes V.Y, Gordon D.S, Copeland T, Friedenberg G, D'Agostino D.M, Ridge C.Y, MacFadyen J.G, Kalan K, Buring J.E. Baseline characteristics of participants in the *VIT*amin D and Omega-3 Trial (VITAL). *Contemp Clin Trials*. 2016;47:235-243.

Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does Vitamin D Sufficiency Equate to a Single Serum 25-Hydroxyvitamin D Level or Are Different Levels Required for Non-Skeletal Diseases? *Nutrients*. 2013;5:5127-5139.

University of Eastern Finland. D-vitamiinitutkimus FIND. <http://www.uef.fi/web/d-vitamiini/home> (luettu 5.6.2018)

University of Zurich. Home. What is DO-HEALTH? <http://do-health.eu/wordpress/> (luettu 11.6.2018)

U.S. National Library of Medicine. Clinical Trial of Vitamin D₃ to Reduce Cancer Risk in Postmenopausal Women (CAPS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01052051> (luettu 5.6.2018a)

U.S. National Library of Medicine. DO-HEALTH/ Vitamin D₃ - Omega 3 - Home Exercise – Healthy Ageing and Longevity Trial (DO-HEALTH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01745263> (luettu 11.6.2018c)

U.S. National Library of Medicine. Finnish vitamin D trial (FIND). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01463813?term=FIND&rank=1> (luettu 5.6.2018d)

U.S. National Library of Medicine. Vitamin D and Omega- Trial (VITAL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169259> (luettu 6.6.2018b)

Yin L, Grandi N, Raum E, Haug E, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *AP&T*. 2009;30;113-125.

Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, Gu H, Wang Y, Wang Y, Liu G. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105;810-819.