

D-VITAMIINI HENGITYSTIEINFEKTIOIDEN EHKÄISYSSÄ

Tanja Vartiainen

Kandidaatintyö

Ravitsemustiede

Lääketieteen laitos

Terveystieteiden tiedekunta

Itä-Suomen yliopisto

Helmikuu 2018

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, terveystieteiden tiedekunta

Ravitsemustiede

VARTIAINEN, TANJA A.: D-vitamiini hengitystieinfektioiden ehkäisyssä

Kandidaatintyö, s. 35

Ohjaaja: dosentti Sari Voutilainen

Helmikuu 2018

Avainsanat: D-vitamiini, hengitystieinfektio, 25(OH)D, kalsidioli

D-VITAMIINI HENGITYSTIEINFEKTIOIDEN EHKÄISYSSÄ

D-vitamiini on steroidihormonien ryhmään kuuluva hormoni, jolla on tärkeä rooli esimerkiksi elimistön kalsiumaineenvaihdunnassa. Viime vuosina liian vähäinen D-vitamiinin saanti on yhdistetty myös muun muassa lisääntyneeseen hengitystieinfektioiden, tyypin 2 diabeteksen ja syöpätautien riskiin. Ravinnosta saadaan eläinperäistä kolekalsiferolia eli D₃-vitamiinia sekä kasvipäristä ergokalsiferolia eli D₂-vitamiinia. Tärkeimmät D-vitamiinin lähteet suomalaisessa ruokavaliossa ovat vitaminoidut rasvaveitteet ja maitotuotteet sekä kala ja kananmuna. D-vitamiinia syntyy myös iholla auringon UVB-säteilyn vaikutuksesta. Suomen olosuhteissa auringolle altistuminen on kuitenkin suurimman osan vuotta niin vähäistä, että D-vitamiinilisän käyttö on suositeltavaa puutostilan välttämiseksi. Valtion ravitsemusneuvottelukunta suosittelee aikuisille, yli 2-vuotiaille lapsille sekä raskaana oleville ja imettäville 10 µg D-vitamiinia vuorokaudessa. Yli 75-vuotiaille suositus on 20 µg /vrk.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on käydä läpi tämänhetkistä tutkimustietoa D-vitamiinin yhteydestä hengitystieinfektioihin. Hengitystieinfektiot ovat hyvin yleinen, kansanterveydellisesti merkittävä infektioryhmä, jonka nykyistä tehokkaammalla torjunnalla saavutettaisiin suurta yhteiskunnallista hyötyä.

Kirjallisuuskatsaukseen on koottu poikkileikkaus-, tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimuksia sekä kliinisiä kokeita 42 kappaletta. Lisäksi mukana on seitsemän katsausartikkelia. Kaikissa läpikäytyissä poikkileikkaustutkimuksissa havaittiin merkitsevä yhteys matalan seerumin kalsidiolin ja hengitystieinfektioiden ilmaantuvuuden välillä. Tapaus-verrokki-tutkimuksista näin todettiin viidessä tutkimuksessa seitsemästä ja etenevissä kohorttitutkimuksissa kymmenessä tutkimuksessa yhdestätoista. Kliinisten kokeiden osalta näyttö on ristiriitaisempaa. Yhdeksästätoista tutkimuksesta kahdeksassa löydettiin näyttöä D-vitamiinin hengitystieinfektioita ehkäisevästä vaikutuksesta. Seitsemästä katsausartikkelista neljässä ei löydetty yhteyttä matalan seerumin kalsidiolin ja hengitystieinfektioiden välillä.

Huolimatta siitä, että tutkimusten johtopäätökset ovat osin keskenään ristiriidassa, valtaosa tutkimuksista antaa näyttöä siitä, että D-vitamiini saattaa auttaa ehkäisemään hengitystieinfektioita. Erityisesti tämä vaikutus on nähtävissä vakavassa puutostilassa olevilla henkilöillä, jotka alkavat käyttää D-vitamiinilisää. Suomalaisten keskuudessa D-vitamiinin puutos on kohtalaisen yleistä, mutta tilan korjaaminen on helppoa verraten siihen, kuinka suuret terveyshyödyt mahdollisesti saavutetaan. Tähän tulisikin kiinnittää nykyistä enemmän huomiota niin terveydenhuollossa kuin ravitsemussuosituksissakin.

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	4
2 D-VITAMIINI	5
2.1 D-vitamiinin aineenvaihdunta	5
2.2 D-vitamiinin tehtävät.....	6
2.3 D-vitamiinin lähteet ja saanti suomalaisessa ruokavaliossa.....	7
3 HENGITYSTIEINFEKTIOT	9
4 KIRJALLISUUSKATSAUS	10
4.1 Poikkileikkaustutkimusten tulokset	10
4.2 Tapaus-verrokkitutkimusten tulokset.....	12
4.3 Kohorttitutkimusten tulokset.....	14
4.4 Kliinisten kokeiden tulokset.....	17
4.4.1 Aikuisilla tehdyt kliiniset kokeet	17
4.4.2 Lapsilla tehdyt kliiniset kokeet.....	19
5 JOHTOPÄÄTÖKSET.....	23
5.1 Katsausartikkelit.....	23
6 POHDINTA	24
LÄHTEET.....	27

1 JOHDANTO

D-vitamiinin saantisuositukset ja ravintolisän sopiva annostus eri ikäryhmille ovat olleet viime vuosina vilkkaan keskustelun alla. Terveysthuollon ammattilaistenkin joukossa on eriäviä mielipiteitä esimerkiksi optimaalisesta seerumin kalsidiolitasosta. Riittävä D-vitamiinin saanti on muun muassa normaalin kalsiumaineenvaihdunnan edellytys ja välttämätön terveen luuston kehittymiseksi ja ylläpitämiseksi. D-vitamiinilla on kuitenkin viime vuosien runsaan tutkimuksen myötä havaittu olevan paljon oletettua suurempi, hormonaalinen rooli elimistön toiminnassa.

Nykyinen pitkälti sisätiloihin siirtynyt elämäntapa ja vähäisempi auringossa oleskelu altistavat suomalaiset D-vitamiinin puutokselle. Etenkin ikääntyneiden joukossa tilanne on hälyttävä. Finravinto 2012 -tutkimuksen mukaan suomalaisista naisista päivittäistä D-vitamiinilisää käytti 55 % ja miehistä 33 %. Ilman ravintolisää saanti jää etenkin talvella väistämättä niin vähäiseksi, että puutostila saattaa päästä syntymään. On esitetty, että koska osa suomalaisista elää D-vitamiinin puutoksessa, myös kansalliset viitearvot ovat alhaisemmat kuin terveyden kannalta olisi todennäköisesti hyödyllistä (Paakkari 2016).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään ihmisillä tehtyjä poikkileikkaus-, tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimuksia sekä kliinisiä kokeita. Niissä on selvitetty joko seerumin kalsidiolipitoisuuden tai ravintolisästä saatavan D-vitamiinin yhteyttä hengitysinfektioiden ilmaantuvuuteen. Tutkimuksia on koottu yhteensä 49 yhdeksästätoista eri maasta. Kaikki mukaan otetut kliiniset kokeet ovat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja. Tässä kirjallisuuskatsauksessa ei käsitellä keuhkohtaumatautia, astmaa tai tuberkuloosia koskevia tutkimuksia, sillä kyseiset sairaudet katsotaan kuuluviksi kroonisiin hengitystie-elimistön sairauksiin. Tutkimukset on haettu Pubmed-tietokannasta.

Tutkielman tavoitteena on ottaa selvää, mitä tällä hetkellä tiedetään D-vitamiinin yhteydestä hengitystieinfektioihin.

2 D-VITAMIINI

2.1 D-vitamiinin aineenvaihdunta

D-vitamiini on yleisnimitys joukolle steroidihormoneja, joilla on kolekalsiferolin biologinen aktiivisuus (Freese ja Vuotilainen 2012). Kolekalsiferoli (D₃-vitamiini) on eläinperäistä ja ergokalsiferoli (D₂-vitamiini) kasvipäristä. Kolekalsiferolia syntyy myös iholla auringon UVB-säteilyn vaikutuksesta kolesterolimetaboliitista. Se kuljetetaan maksan käsiteltäväksi D-vitamiinia sitovaan proteiiniin kiinnittyneenä. Vitamiinia muodostuu iholla runsaasti, jopa 250 µg alle puolen tunnin altistuksen johdosta, mutta ihmisen ikääntyessä synteesi heikkenee kymmeniä prosentteja. UVB-säteilyn aiheuttamaa D-vitamiinin yliannostusta ei tunneta, sillä elimistö säätelee synteesiä tarkoin. Kolekalsiferolin vaikutukset välittyvät solun tumassa sijaitsevan D-vitamiinireseptorin kautta. Taulukkoon 1 on koottu D-vitamiinin metabolian vaiheita.

Maksassa kolekalsiferolista ja ergokalsiferolista hydrolysoidaan 25-hydroksi-D-vitamiinia (25-(OH)-D) eli kalsidiolia, joka plasmaan vapauduttuaan sitoutuu uudestaan D-vitamiinia sitovaan proteiiniin (Freese ja Vuotilainen 2012). Seerumin kalsidiolitasoa pidetään yleisesti luotettavana elimistön D-vitamiinitilan osoittimena (Paakkari 2016). Munuaisissa kalsidiolin muokkaus jatkuu toisella hydroksylointireaktiolla, josta reaktiotuotteena saadaan 1,25-dihydroksi-D -hormonia (1,25-(OH)₂-D) eli kalsitriolia, jolla on yli 30 kohdekudosta elimistössä (Freese ja Vuotilainen 2012). Se on vitamiinin aktiivisin, VDR-reseptorin (vitamin D reseptor) kautta vaikuttava muoto. Kalsitriolia muodostetaan myös aivoissa, ihossa, endoteelisoluissa ja haimasaarekkeessa.

Taulukko 1. D-vitamiinin muodot

Kolekalsiferoli	D ₃ -vitamiini	Syntyy iholla UVB-säteilyaltistuksessa, saadaan ravinnosta eläinperäisistä tuotteista
Ergokalsiferoli	D ₂ -vitamiini	Kasvipäristä
Kalsidioli	25-(OH)-D Vitamiinistatuksen osoitin. Syntyy maksassa.	Aktiivisen muodon esiaste
Kalsitrioli	1,25-(OH) ₂ -D Aktiivinen muoto. Syntyy munuaisissa.	Yli 30 kohdekudosta elimistössä. Säätelee seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuutta

2.2 D-vitamiinin tehtävät

D-vitamiinin tunnetuimmat tehtävät liittyvät elimistön kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaan, mutta viime vuosina on saatu runsaasti tietoa myös vaikutuksista muihin kohteisiin elimistössä (Freese ja Voutilainen 2012). Kalsiumaineenvaihdunnan säätely tapahtuu pääasiassa kolmen kohde-elimien kautta, jotka ovat ohutsuoli, luusto ja munuaiset. D-vitamiinin aktiivinen muoto kalsitrioli aktivoi ohutsuolessa kalsiumin imeytymiseen osallistuvien proteiinien synteesiä ja nostaa kalsiumin imeytymisastetta 15-70 prosenttiyksikköä. Munuaisissa kalsitrioli lisää fosfaatin ja kalsiumionien takaisinimeytymistä distaalaisesta tubuluksesta. Luukudoksen osteoblastisoluista on löydetty D-vitamiinireseptoreita, joiden välityksellä kalsitrioli stimuloi luumatriksin proteiinien ja alkalisen fosfataasin synteesiä ja vaikuttaa näin luumatriksin mineralisaatioon (Freese ja Voutilainen 2012).

D-vitamiini vaikuttaa myös immuunijärjestelmään VDR-välitteisesti mm. hillitsemällä T-solujen lisääntymistä ja joidenkin sytokiinien muodostusta (Freese ja Voutilainen 2012). Sillä on lisäksi todettu olevan antibakteerisia ominaisuuksia elimistössä (Kikuta ja Ishii 2015). Viimeaikaisissa tutkimuksissa on havaittu lukuisten immuunipuolustuksen valkosolutyypin ilmentävän D-vitamiinireseptoria ja olevan kykeneviä metaboloimaan kalsidiolia kalsitrioliksi (Korf ym. 2014).

D-vitamiinin tehtävät elimistössä ovat moninaisia ja paljon on vielä tutkimatta. Vaikka aihe on ollut viime vuosina suosittu tutkimuskohde, useat osa-alueet kaipaavat vielä lisäselvitystä. Seuraavassa on koottuna esimerkkejä D-vitamiinitutkimuksen eri osa-alueilta.

D-vitamiinin vaikutuksia korkeaan verenpaineeseen on tutkittu jossakin määrin. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole laajaa näyttöä siitä, että D-vitamiinilisän käyttö vaikuttaisi verenpaineeseen (Pfeifer ym. 2009a, Witham ym. 2014, Beveridge ym. 2015).

Runsas D-vitamiinin saanti ravinnosta ja korkea seerumin kalsidiolitaso ovat yhteydessä rasvasolujen pienempään kokoon ja kehon rasvaprosenttiin (Caron-Jobin ym. 2011, Tabesh ym. 2018). Vastaavasti ylipainoisilla henkilöillä seerumin kalsidioli on kehon runsaan rasvakudoksen vuoksi matalampi kuin normaalipainoisilla (Freese ja Voutilainen 2012). On myös esitetty, että keskivartalolihavuus ja D-vitamiinin puutos lisäävät synergisesti insuliiniresistenssin riskiä (Kabadi ym. 2012).

D-vitamiinin on myös esitetty edistävän lihasten toimintaa, vähentävän lihasheikkoutta ja ennaltaehkäisevän kaatumisia ikääntyneillä (Bischoff-Ferrari ym. 2004, Pfeifer ym. 2009b).

D-vitamiinia on tutkittu myös syövän ehkäisyssä ja hoidossa. Korkealla kalsidiolitasolla ja runsaalla D-vitamiinin saannilla on havaittu olevan yhteys matalampaan rintasyöpäriskiin (Kim ja Je 2014), (O'Brien ym. 2017). Kuitenkaan laajoissa meta-analyyseissä ei ole saatu vakuuttavaa näyttöä D-vitamiinin syöpää ehkäisevistä vaikutuksista (Chung ym. 2011).

2.3 D-vitamiinin lähteet ja saanti suomalaisessa ruokavaliossa

D-vitamiinia on välttämätöntä saada ravinnosta tai ravintolisistä vain siinä tapauksessa, että altistuminen auringon UVB-säteilylle on vähäistä (Freese ja Vuotilainen 2012). Näin on esimerkiksi Suomen leveysasteilla noin 6 kuukautta vuodesta. Lisäksi erityisesti laitospotilaat, vanhukset, imeytymishäiriöiset ja peittävästi pukeutuvat tarvitsevat ympärivuotista D-vitamiinilisää, sillä riittävä saanti on käytännössä vaikeaa turvata pelkän ruokavalion avulla (Paakkari 2016).

Kuten edellä mainittiin, ravinnosta saadaan D-vitamiinia kahdessa eri muodossa (Freese ja Vuotilainen 2012). Kolekalsiferolia sisältäviä eläinperäisiä ruoka-aineita ovat kala, kananmuna sekä vitaminoidut maitovalmisteet ja ravintorasvat. Kasvipäristä ergokalsiferolia on muun muassa joissakin metsäsienissä (kantarellit, torvisienet). On kuitenkin viitteitä siitä, ettei ergokalsiferoli ole yhtä aktiivinen elimistössä kuin kolekalsiferoli ja että sen imeytyminen on heikompaa (Freese ja Vuotilainen 2012). Suomalaisessa ruokavaliossa kolekalsiferolin tärkeimmät lähteet ovat vitaminoidut maitovalmisteet ja rasvalevitteet sekä kalaruoat (Helldán ym. 2012).

Rasvalevitteiden ja nestemäisten maitotuotteiden D-vitamiinointi aloitettiin Suomessa vuoden 2003 alussa (Raulio ym. 2017). Tällöin D-vitamiinia lisättiin maitotuotteisiin 0,5 µg /100 g ja levitteisiin 10 µg /100 g. Vuonna 2010 annostus kaksinkertaistettiin Finravinto 2007 – tutkimuksessa suomalaisilla ilmenneen D-vitamiinin alhaisen saannin vuoksi. Toimenpiteen myönteinen vaikutus aikuisväestön D-vitamiinin saantiin oli nähtävissä vuoden 2012 Finravinto -tutkimuksessa. Siinä todettiin D-vitamiinin saannin olevan D-vitamiinilisää käyttämättömillä työikäisillä miehillä 11 µg/vrk ja naisilla 9 µg/vrk. Ikääntyneillä saanti oli lisää käyttämättömillä miehillä 14 µg/vrk ja naisilla 9 µg/vrk (Helldán ym. 2012).

Valtion ravitsemusneuvottelukunnan laatimat suomalaiset ravitsemussuositukset suosittelevat aikuisille, yli 2-vuotiaille lapsille sekä raskaana oleville ja imettäville 10 µg D-vitamiinin saantia vuorokaudessa (Suomalaiset ravitsemussuositukset 2014). Yli 75-vuotiaille suositus on 20 µg/vrk.

Vuoden 2012 Finravinto -tutkimuksessa todettiin, että suomalaisista työkäisistä miehistä D-vitamiinilisää käytti 33 % ja naisista 55 %. Yli 65-vuotiailla käyttö oli samalla tasolla, miehillä 37 % ja naisilla 60 %. Taulukoista 3 ja 4 nähdään, että D-vitamiinilisien käyttö noin kolminkertaistaa vuorokautisen saannin. Suomalaisten D-vitamiinin saanti on noussut vuodesta 2007, jolloin kolmannes kansasta oli D-vitamiinin puutoksessa (seerumin kalsidioli < 50 nmol/l). Tilanteen parantumisesta huolimatta yli 60-vuotiaille suunnattu suositus käyttää D-vitamiinilisää päivittäin ympärivuotisesti jää edelleen toteutumatta (Helldán 2012). Arvioiden mukaan 1 µg D-vitamiinia vuorokaudessa nostaa seerumin kalsidiolitasoa 1-2 nmol/l, mutta yksilöllinen vaihtelu on suurta (Pekkarinen ym. 2010).

Taulukko 3. D-vitamiinin saanti ruokavaliosta ravintolisiä käyttämättömillä henkilöillä (Helldán ym. 2012).

sukupuoli	ikäryhmä	saanti (µg/vrk)
miehet	25-64	11,2
	65-75	13,7
naiset	25-64	8,6
	65-75	9,2

Taulukko 4. D-vitamiinin yhteenlaskettu saanti ruokavaliosta ja lisistä niiden käyttäjillä (Helldán ym. 2012).

sukupuoli	ikäryhmä	saanti (µg/vrk)
miehet	25-64	29,5
	65-75	32,4
naiset	25-64	24,7
	65-75	26,1

Keskimääräinen seerumin kalsidiolipitoisuus (25-(OH)-D) vuonna 2016 suomalaisilla miehillä oli 63 nmol/l ja naisilla 67 nmol/l (Raulio ym. 2017). Esimerkiksi Käypä hoito -suosituksissa yleisesti riittäväksi pitoisuudeksi katsotaan 50 - 75 nmol/l ja osteoporoosipotilailla

tavoiteltavaksi pitoisuudeksi 75 - 120 nmol/l (Käypä hoito -suositus 2017). Lukuisissa tutkimuksissa on tehty arvioita terveyden kannalta optimaalisesta seerumin kalsidiolitasosta ja päädytty pitoisuuksiin 90 - 100 nmol/l (Bischoff-Ferrari ym. 2007), (Laaksi ym. 2010). Valtion ravitsemusneuvottelukunta on esittänyt, että 50 nmol/l ylittävä seerumin kalsidiolipitoisuus on terveyden kannalta riittävä (Suomalaiset ravitsemussuositukset 2014).

Optimaalisesta seerumin D-vitamiinistatuksesta on olemassa hyvin eriäviä näkemyksiä, ja asia kaipaa lisätutkimusta. Tiedetään, että runsaasti auringossa oleskelevilla ihmisillä pitoisuus voi nousta luontaisesti korkeaksi ilman ravintolisien käyttöä. Eräässä tansanialaistutkimuksessa mitattiin kuudenkymmenen alkuperäisheimon edustajan seerumin kalsidiolitason keskiarvoksi 115 nmol/l (Luxwolda ym. 2012). Tämä viittaa siihen, että elimistö pyrkii ylläpitämään korkeaa seerumin kalsidiolitasoa, mikäli olosuhteet mahdollistavat sen. Haittavaikutuksia todetaan yleensä vasta yli 250 nmol/l ylityttyä (Grant ym. 2016a). Tällaisiin arvoihin voidaan päästä vain käyttämällä D-vitamiiniravintolisää moninkertaisia määriä suosituksiin nähden.

3 HENGITYSTIEINFEKTIOT

Hengitystieinfektioilla tarkoitetaan alempien tai ylempien hengitysteiden akuuttia tulehdustilaa, joka voi olla virus- tai bakteeriperäinen (Liira ja Jousimaa 2016). Ylähengitystietulehduksia ovat poskiontelo-, nielu- ja kurkunpäättulehdukset. Alahengitystieinfektioihin luetaan keuhkoputkitulehdus, bronkioliitti ja keuhkokuume. Yleisimpiä hengitystieinfektioita aiheuttavia viruksia ovat rhino-, korona- ja influenssavirukset sekä RSV (Respiratory Syncial Virus). Bakteereista yleisin aiheuttaja on *Streptococcus pyogenes* eli streptokokki A, jonka aiheuttama nieluinfektio tunnetaan angiinana (THL 2015). Esimerkiksi influenssavirusten aiheuttamiin hengitystieinfektioihin sairastuu suomalaisväestössä vuosittain 5-15 % aikuisista ja 20-30 % alaikäisistä (THL 2015).

Suomalaiset sairastavat vuosittain 10 - 20 miljoonaa hengitystieinfektiota (Lumio 2016). Keskimääräisesti aikuinen saa nuhakuumeen 1-5 ja lapset 5-10 kertaa vuodessa. Hengitystieinfektiot muodostavat jopa 75 % avohoidon potilastapauksista. Kyseessä on kansanterveydellisesti ja yhteiskunnallisesti merkittävä tartuntatautiryhmä, joka kuormittaa terveydenhuoltojärjestelmää ja aiheuttaa runsaasti sairauspoissaoloja.

4 KIRJALLISUUSKATSAUS

Seuraavassa käydään läpi aiheesta tehtyjä tutkimuksia tutkimustyypeittäin. Ensiksi esitellään poikkileikkaustutkimuksia, minkä jälkeen siirrytään tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimuksiin ja kliinisiin kokeisiin. Lopuksi esitellään aiheesta tehdyt katsausartikkelit. Syy-seuraus -suhteita voidaan näistä tutkimustyypeistä selvittää vain sokkoutettujen ja lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten avulla, jollaisia tässä kirjallisuuskatsauksessa esitellään 19 kappaletta.

4.1 Poikkileikkaustutkimusten tulokset

Seerumin kalsidiolipitoisuuden yhteydestä hengitystieinfektioihin on tehty joitakin poikkileikkaustutkimuksia (taulukko 5). Yhdysvaltalaistutkimuksessa (Ginde ym. 2009) (n = 18 883) havaittiin korkean seerumin kalsidiolin olevan yhteydessä itse raportoitujen hengitystieinfektioiden vähenemiseen.

Suomalaistutkimuksessa (Jartti ym. 2010) tarkasteltiin 284:ää hinkuyskän vuoksi sairaalahoitossa olevaa lasta. Tutkimuksessa havaittiin yhteys matalan seerumin kalsidiolitason ja lisääntyneiden hengitystieinfektioiden välillä. Lisäksi havaittiin 37 %:lla lapsista D-vitamiinin puutos (seerumin kalsidioli < 50 nmol/l).

Brittiläistutkimuksessa (Berry ym. 2011) tutkittiin 6 789 45-vuotiasta kohorttitutkimuksen osallistujaa ja havaitsi paremman D-vitamiinistatuksen olevan yhteydessä pienempään hengitystieinfektoriskiin. 10 nmol/l nousu seerumin kalsidioliarvossa vastasi 7 % matalampaa sairastumisriskiä.

Kahdessa yhdysvaltalaistutkimuksessa (Quraishi ym. 2013, Monlezun ym. 2015) tarkasteltiin NHANES -tutkimuksista saatua laajaa aineistoa. Quraishi ym. tutki keuhkokuumeen esiintymistä ja Monlezun ym. ylähengitystieinfektioita. Molemmissa tutkimuksissa saatiin näyttöä väitteelle, että matala seerumin kalsidioli altistaa hengitystieinfektioille.

Taulukko 5. Poikkileikkaustutkimuksia, jotka havainnoivat seerumin kalsidiolipitoisuuden yhteyttä hengitystieinfektioihin.

Viite ja maa	Tutkittavat, ikä	25(OH)D pitoisuus (nmol/l)	Keskeiset tulokset
Ginde ym. 2009b USA	18 883 yli 12-vuotiasta, mediaani-ikä 38 vuotta	Mediaani 72,4	Seerumin kalsidiolipitoisuus käänteisesti yhteydessä itse raportoituihin ylähengitystie-infektio-oireisiin.
Jartti ym. 2010 Suomi	284 hinkuyskää sairastavaa lasta. Mediaani-ikä 1,6 vuotta	Keskiarvo 67,9	Seerumin kalsidiolitaso oli käänteisessä yhteydessä hengitystieinfektoriski.
Berry ym. 2011 UK	6 789 45-vuotiasta	Mediaani 72,4	Korkea seerumin kalsidiolitaso yhteydessä pienempään infektoriski. Jokainen 10 nmol/l nousu merkitsi 7 % matalampaa infektoriskiä.
Quraishi ym. 2013 USA	16 975 yli 17-vuotiasta NHANES3-osallistujaa	Mediaani 60,2	Tasolla < 75 nmol/l keuhkokuumeen riski oli 56 % korkeampi kuin tasolla > 75 nmol/l.
Monlezun ym. 2015 USA	14 108 yli 16-vuotiasta NHANES-osallistujaa vuosilta 2001-2006	Mediaani 52,1	Matala seerumin kalsidioli yhteydessä korkeampaan ylähengitystieinfektoriski. Tasolla < 75 nmol/l 58 % korkeampi sairastumisen riski kuin tasolla > 75 nmol/l.

4.2 Tapaus-verrokkitutkimusten tulokset

Aiheen rajaukseen sopivia tapaus-verrokkitutkimuksia löytyi seitsemän kappaletta (taulukko 6). Intialaistutkimuksessa (Wayse ym. 2004) tutkittiin alahengitystieinfektioiden esiintymistä lapsilla (n = 150). Tutkimuksessa havaittiin seerumin kalsidiolitason olevan käänteisessä yhteydessä alahengitysinfektioriskiin.

Turkkilaistutkimuksessa (Karatekin ym. 2009) tutkittiin pienten lasten alahengitystieinfektioita (n = 40) ja saatiin näyttöä matalan seerumin kalsidiolin yhteydestä alahengitystieinfektioihin (P = 0,04).

Bangladeshilaisilla hengitystieinfektion vuoksi sairaalahoidossa olevilla lapsilla (n = 50) tehdyssä tutkimuksessa (Roth ym. 2010) havaittiin seerumin kalsidiolitason olevan sairastuneilla merkitsevästi matalampi kuin verrokeilla (P = 0,015).

Kanadalaistutkimuksessa verrattiin (Leis ym. 2012) alahengitystieinfektioon sairastuneiden lasten D-vitamiinin saantia terveiden lasten D-vitamiiniannostuksiin. Tutkimuksessa havaittiin alle 2 µg/kg/vrk D-vitamiinia saavien lasten olevan nelinkertaisessa alahengitystieinfektioriskissä verrattuna tämän määrän ylittäviin lapsiin.

Kolmessa tapaus-verrokkitutkimuksessa (McNally ym. 2009, Roth ym. 2009, Binks ym. 2014) ei löydetty merkitsevää eroa seerumin kalsidiolitasossa tapausten ja verrokeiden välillä. Tutkimuksissa oli yhteensä 400 osallistujaa, joista 187 oli verrokkeja ja 213 hengitystieinfektiotapauksia.

Taulukko 6. D-vitamiinistatuksen ja hengitystieinfektioiden yhteyttä tarkastelevia tapaus-verrokkitutkimuksia.

Viite ja maa	Tutkittavat, ikä	25(OH)D Mediaaniarvo (nmol/l) Tapaukset	25(OH)D Mediaaniarvo (nmol/l) Verrokkit	Keskeiset tulokset
Wayse ym. 2014 Intia	150 lasta, ikä 2-60 kk. 80 alahengitystieinfektiotapausta, 70 tervettä verrokkia	22,7	38,1	Seerumin kalsidioli oli alahengitystieinfektioon sairastuneilla merkitsevästi matalampi kuin verrokeilla (P = 0,001). Matala kalsidioli yhteydessä sairastumisriskiin (P = 0,001).
Karatekin ym. 2009 Turkki	40 vastasyntyntä, joista 25 hoidettavana sairaalassa alahengitystieinfektion vuoksi ja 15 tervettä verrokkia	22,7	40,7	Seerumin kalsidiolitaso oli merkitsevästi matalampi tapauksilla kuin verrokeilla (P = 0,01). Alle 25 nmol/l kalsidiolitaso yhteydessä kohonneeseen alahengitystieinfektoriskiin (P = 0,04).
Binks ym. 2014 Australia	74 alle 3-vuotiasta sairaalapotilasta, joista 44 alahengitystieinfektiota, 30 muista syistä sairaalassa	23 %:lla hengitystieinfektio tapauksista alle 75 (puutos)	47 %:lla verrokeilla alle 75 (puutos)	Lähes 1/3 lapsista kärsi D-vitamiinin puutoksesta. Muista syistä sairaalahoidossa olevat olivat todennäköisemmin puutoksessa kuin hengitystieinfektion vuoksi hoidettavat.
McNally ym. 2014 Kanada	197 lasta, mediaani-ikä 14 kk. 105 sairaalahoidossa hengitystieinfektion vuoksi, 92 verrokkia muista syistä sairaalassa	81,0	83,2	Ei merkitsevää eroa kalsidiolitasossa tapauksilla ja verrokeilla (P = 0,71).
Roth ym. 2010 Bangladesh	50 lasta, joista 25 sairaalassa hengitystieinfektion vuoksi ja 25 terveitä kontrolleja. Ikä 1-18 kk	29,1	39,1	Kalsidioli oli tapauksilla merkitsevästi matalampi kuin verrokeilla (P = 0,015).
Leis ym. 2012 Kanada	197 alle 5-vuotiasta lasta. 105 sairaalahoidossa hengitystieinfektion vuoksi, 92 tervettä verrokkia	Ei tiedossa	Ei tiedossa	Yli 2 µg/vrk/kg D-vitamiinin saanti oli yhteydessä matalampaan alahengitystieinfektoriskiin (P = 0,01).
Roth ym. 2009 Kanada	129 lasta, joista 64 sairaalahoidossa hengitystieinfektion vuoksi ja 65 terveitä verrokkeja. Mediaani-ikä 13 kk	77,1	76,9	Ei merkitsevää eroa kalsidiolitasossa tapausten ja verrokkien välillä (P = 0,96).

4.3 Kohorttitutkimusten tulokset

Seuraavassa käsitellään seerumin kalsidiolitason ja hengitystieinfektioiden esiintyvyyden yhteyttä selvittäneitä kohorttitutkimuksia (taulukko 7). Tutkimusten seurantajaksojen pituus vaihteli kahdesta kuukaudesta lähes kymmeneen vuoteen.

Suomalaistutkimuksessa (Laaksi ym. 2007) mitattiin varusmiesten ($n = 756$) seerumin kalsidiolitaso ja seurattiin puolen vuoden ajan heidän hengitystieinfektioista johtuneiden sairauslomapäiviensä määrää. Tutkimuksessa havaittiin yhteys matalan seerumin kalsidiolin ja kohonneen hengitystieinfektoriskin välillä ($P = 0,004$). Lisäksi löydettiin yhteys tupakoinnin ja matalien seerumin kalsidiolipitoisuuksien väliltä.

Japanilaistutkimuksissa (Asamura ym. 2010, Tsujimoto ym. 2011) tutkittiin retrospektiivisesti hoitokodin asukkaita ($n = 32$) ja dialyysipotilaita ($n = 508$). Molemmissa tutkimuksissa havaittiin matalan seerumin kalsidiolin altistavan hengitystieinfektioille.

Yhdysvaltalaisutkimuksessa (Sabetta ym. 2010) selvitettiin 4 kk pituisessa seurannassa seerumin kalsidiolin ja virusten aiheuttamien hengitystieinfektioiden korrelaatiota terveillä aikuisilla ($n = 198$). Seerumin kalsidiolin mittausta suoritettiin kuukausittain. Tutkimuksessa havaittiin, että seerumin kalsidiolitason pysyminen > 95 nmol/l vähensi merkittävästi hengitystieinfektiotapauksia ($P < 0,001$).

Suomalaistutkimuksessa tarkasteltiin seerumin kalsidiolitason ja keuhkokuumeen välistä yhteyttä itäsuomalaisessa ikääntyvässä väestössä (Aregbesola ym. 2013). Aineisto oli peräisin Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor -tutkimuksesta ($n = 1421$). Tutkittavien seerumin kalsidiolin mediaani oli 43,5 nmol/l. Tutkimuksessa havaittiin, että seerumin kalsidiolitason matalimpaan kolmannekseen kuuluneilla oli 2,6 -kertainen merkittävä keuhkokuumeen riski verrattuna ylimpään kolmannekseen kuuluneisiin miehiin.

Vuoden mittaisessa alankomaalaisessa kohorttitutkimuksessa mitattiin vastasyntyneiden seerumin kalsidiolitason ja seurattiin vanhempien raportoimien alahengitystieinfektioiden esiintymistä (Belderbos ym. 2011). 156 lapsesta 12 % sairastui alahengitystieinfektioon seurantavuoden aikana. Tutkimuksessa havaittiin, että lapsilla, joiden seerumin kalsidioli oli < 50 nmol/l, oli kuusinkertainen sairastumisriski verrattuna lapsiin, joiden seerumin kalsidioli oli > 75 nmol/l.

Uusiseelantilaistutkimuksessa (Camargo ym. 2011) mitattiin 922 vastasyntyneen napanuoraverinäytteen kalsidioli ja seurattiin lasten sairastumista hengitystieinfektioihin 3 ja 15 kk iässä sekä sen jälkeen vuosittain 5 vuoden ikään saakka. Seuranta perustui vanhempien raportointiin. Tutkimuksessa havaittiin merkitsevä käänteinen yhteys seerumin kalsidiolin ja hengitystieinfektioiden esiintymisen välillä.

Espanjalaistutkimuksessa (Morales ym. 2012) mitattiin 1724 raskaana olevan naisen seerumin kalsidioliarvo raskausviikolla 12 ja seurattiin syntyneitä lapsia 6 vuoden ajan. Tarkoituksena oli tutkia, ehkäisekö riittävä raskausajan D-vitamiinitaso syntyvän lapsen hengitystieinfektioita. Tutkimuksessa havaittiin käänteinen yhteys äidin raskaudenaikaisen seerumin kalsidiolin ja lapsen hengitystieinfektioiden välillä ($P = 0,02$).

Saudiarabialaisessa tutkimuksessa mitattiin seerumin kalsidioli 206 vastasyntyneen napanuoraverinäytteestä ja seurattiin lasten sairastumista alahengitystieinfektioihin kahden vuoden ajan (Mohamed ja Al-Shehri 2013). Seerumin kalsidioliarvon havaittiin olevan merkitsevästi matalampi sairastuneiden lasten näytteissä ($P < 0,001$). Samankaltaisessa saksalaistutkimuksessa aineistona oli 777 lapsen napanuoraverinäytteet ja seuranta kesti lapsen ensimmäisen elinvuoden ajan (Luczynska ym. 2014). Havaittiin, että syntyessään D-vitamiinin puutuksessa olleet lapset olivat muita suuremmassa riskissä sairastua alahengitystieinfektioon.

Läpikäydyistä tutkimuksista yhdessä ei löytynyt merkitsevää käänteistä yhteyttä seerumin kalsidiolin ja hengitystieinfektioiden välillä. Kyseiseen romanialaistutkimukseen (Porojnicu ym. 2012) osallistui 110 tervettä naispuolista sairaalan työntekijää, joista 80 %:lla todettiin D-vitamiinin puutos (seerumin kalsidioli < 50 nmol/l). Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää nimenomaan talviajan seerumin kalsidiolitasoa, joten verinäytteet kerättiin joulutammikuussa, mikä osaltaan selittää matalia seerumin kalsidioliarvoja. D-vitamiinin puutuksesta huolimatta merkitsevää yhteyttä hengitystieinfektioihin ei tässä tutkimuksessa löydetty.

Taulukko 7. Kohorttitutkimuksia, jotka tarkastelevat D-vitamiinistatuksen ja hengitystieinfektioiden yhteyttä.

Viite ja maa	Tutkimustyyppi	Tutkittavat, ikä	Seurannan kesto	25(OH)D (nmol/l)	Keskeiset tulokset
Laaksi ym. 2007 Suomi	prospektiivinen	756 18-29 -vuotiasta asepalvelus-miestä	6 kk	Mediaani 80,1	Tutkittavat, joiden seerumin kalsidioli alle 40 nmol/l alttiimpia hengitystieinfektioille (P = 0,004).
Asamura ym. 2010 Japani	retrospektiivinen	32 hoitokodin asukasta	2 vuotta	Ei tiedossa	Hengitystieinfektiot yleisempiä ryhmässä, jossa matala seerumin kalsidioli (P = 0,029). Ei merkitsevää eroa keuhkokuumeeseen suhteen.
Sabetta ym. 2010 USA	prospektiivinen	198 20-88 -vuotiasta tervettä aikuista	4 kk	Mediaani 70,9	Yli 95 nmol/l seerumin kalsidiolitaso puolitti hengitystieinfektoriskin.
Camargo ym. 2011 Uusi-Seelanti	prospektiivinen	922 vastasyntynyttä	5 vuotta	Mediaani 43,9	Seerumin kalsidioli oli käänteisesti yhteydessä hengitystieinfektioihin.
Tsujimoto ym. 2011 Japani	retrospektiivinen	508 dialyysipotilasta	5 vuotta	Ei tiedossa	D-vitamiinilisää käyttäneet sairastuivat vähemmän hengitystieinfektioihin (P = 0,02).
Belderbos ym. 2011 Alankomaat	prospektiivinen	156 vastasyntynyttä	1 vuosi	Mediaani 82	Matala seerumin kalsidioli altisti lapset hengitystieinfektioille (P = 0,009).
Porojnicu ym. 2012 Romania	prospektiivinen	110 tervettä aikuista, mediaani-ikä 35 v.	2 kk	33 % < 30 nmol/l, 64 % 30-80 nmol/l ja 3 % > 80 nmol/l	80 % osallistujista D-vitamiinin puutoksessa (seerumin kalsidioli < 50 nmol/l). Ei havaittu yhteyttä hengitystieinfektioihin.
Morales ym. 2012 Espanja	prospektiivinen	1724 imeväisikäistä	6 vuotta	Mediaani 74 äideillä	Äidin seerumin kalsidioli käänteisesti yhteydessä lasten hengitystieinfektioihin (P = 0,016).
Mohamed ja Al-Shehri 2013 Saudi-Arabia	prospektiivinen	206 imeväisikäistä	2 vuotta	Mediaani 60	Matala seerumin kalsidioli altisti hengitystieinfektioille (P < 0,001)
Aregbesola ym. 2013 Suomi	prospektiivinen	1421 53-73 –vuotiasta miestä	9,8 vuotta	Mediaani 43,5	Matalimpaan kolmannekseen kuuluvilla 2,6-kertainen keuhkokuumeeseen riski verrattuna korkeimpaan kolmannekseen.
Luczynska ym. 2014 Saksa	prospektiivinen	777 äitiä ja lasta	1 vuosi	82 %:lla alle 50 nmol/l, 18 %:lla yli 50	Syntyessään D-vitamiinin puutoksessa olleet lapset sairastuvat todennäköisemmin hengitystieinfektioihin.

4.4 Kliinisten kokeiden tulokset

4.4.1 Aikuisilla tehdyt kliiniset kokeet

Isobritannialaistutkimukseen osallistui 3444 yli 70-vuotiasta tervettä ihmistä, jotka jaettiin 2 vuoden seurannan ajaksi neljään ryhmään (Avenell ym. 2007). Ensimmäinen ryhmä sai vuorokaudessa 20 µg D-vitamiinia, toinen ryhmä 1000 mg kalsiumia, kolmas ryhmä 20 µg D-vitamiinia ja 1000 mg kalsiumia ja neljäs lumevalmistetta. Vuoden kuluttua D-vitamiinia saaneiden seerumin kalsidiolin mediaani oli noussut tasolta 38 nmol/l tasolle 62 nmol/l. Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä seerumin kalsidiolin ja hengitystieinfektioiden välillä.

Pienessä ja lyhytkestoisessa yhdysvaltalaistutkimuksessa (Li-Ng ym. 2009) tutkittiin 162 tervettä aikuista, joista 84 kuului interventoryhmään ja 78 sai lumevalmistetta. Interventoryhmä käytti 50 µg D-vitamiinilisää 3 kk ajan, jolloin seerumin kalsidioliarvo nousi keskimäärin 24 nmol/l. Interventoryhmään osallistumisella ei havaittu yhteyttä hengitystieinfektioiden määrään, kestoon tai vakavuuteen.

Saksalaistutkimuksessa tarkasteltiin kahden erisuuruisen D-vitamiiniannoksen vaikutusta lonkkamurtumapotilaiden hengitystieinfektioihin (n = 173) (Bischoff-Ferrari ym. 2010). Ensimmäinen ryhmä sai 50 µg/vrk ja toinen 20 µg/vrk D-vitamiinia vuoden ajan. Matalampaa annostusta käyttäneistä 70 %:lla seerumin kalsidioli oli vuoden kuluttua vähintään 75 nmol/l. Korkeampaa annostusta käyttäneistä vähintään tasolle 75 nmol/l pääsi 93 %. Korkeampi annostus vähensi tulehduksen vuoksi sairaalaan joutumisen riskiä merkittävästi, mutta ei vaikuttanut riskiin joutua sairaalahoitoon hengitystieinfektion vuoksi.

Suomalaistutkimuksessa (Laaksi ym. 2010) tutkittiin asepalvelusmiehiä Porin prikaatissa (n = 164). Heistä 80 kuului interventoryhmään, jossa käytettiin D-vitamiinilisää 10 µg/vrk puolen vuoden ajan. Kontrolliryhmä sai lumevalmistetta. Interventoryhmässä seerumin kalsidiolin mediaani laski tutkimuksen aikana 6,7 nmol/l ja kontrolliryhmässä 22,6 nmol/l. 10 µg/vrk D-vitamiinisupplementaatio ei siis riittänyt ylläpitämään seerumin kalsidioliarvoa pimeään vuodenaikaan (loka-maaliskuu). Tutkijat arvioivat, että kaikki tutkittavat saivat lisäksi D-vitamiinia ravinnosta noin 7 µg/vrk läpi tutkimuksen. Interventio ei vähentänyt asepalvelusmiesten sairauslomapäivien määrää, mutta interventoryhmässä tutkimusjakson läpi täysin terveenä pysyminen oli yleisempää kuin kontrolliryhmässä (P = 0,05).

Ruotsalaistutkimuksessa (Bergman ym. 2012) tutkittiin 140 immunosuppressiopotilasta, jotka kärsivät jatkuvista hengitystieinfektioista. Interventoryhmä käytti vuoden ajan D-vitamiinia 100 µg/vrk ja vertailuryhmä lumevalmistetta. Tutkimuksessa todettiin infektioiden vähentyneen merkitsevästi interventoryhmässä ($P = 0,04$).

Uusiseelantilaisessa tutkimuksessa (Murdoch ym. 2012) tutkittiin 322 tervettä aikuista 1,5 vuoden ajan. Interventoryhmä sai tutkimuksen aluksi suun kautta 5 000 µg kerta-annoksen D-vitamiinia, mikä toistettiin kuukauden kuluttua. Tämän jälkeen tutkittavat saivat kerran kuukaudessa 2 500 µg annoksen. Kontrolliryhmälle annettiin lumevalmistetta. Tutkimuksen aikana interventoryhmän seerumin kalsidiolin mediaani nousi 72 nmol/l tasolle 125 nmol/l. Kontrolliryhmässä seerumin kalsidiolin mediaani oli alussa 70 nmol/l ja tutkimuksen lopussa 55 nmol/l. Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä D-vitamiinilisän ja hengitystieinfektioiden vähenemisen välillä.

Tukea väitteelle ei saatu myöskään yhdysvaltalaisutkimuksessa (Rees ym. 2013), johon osallistui 2 259 suolistosyövästä toipunutta aikuista. Heidät jaettiin neljään ryhmään: ryhmä 1 sai 25 µg D-vitamiinia/vrk, ryhmä 2 kalsiumia 1 200 mg/vrk, ryhmä 3 sekä D-vitamiinia että kalsiumia edellä mainituilla annostuksilla ja ryhmä 4 lumevalmistetta. D-vitamiinin tai kalsiumin saanti ei vähentänyt ylähengitystieinfektioihin tai influenssaan sairastumista eikä sairauden kestoa.

Kanadalaistutkimuksessa (Goodall ym. 2014) tutkittiin 600 tervettä opiskelijaa, joista puolet sai 250 µg D-vitamiinia kerran viikossa ja puolet lumevalmistetta. Raportoidut ylähengitystieinfektiot varmistettiin laboratoriokokein. Tutkimuksessa havaittiin, että D-vitamiinia saaneet sairastivat merkitsevästi kontrolliryhmää vähemmän hengitystieinfektioita tutkimusjakson aikana ($P = 0,007$).

Yhdysvaltalaisutkimukseen (Denlinger ym. 2016) osallistui 408 lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastavaa aikuista. Interventoryhmä sai tutkimuksen aluksi 2 500 µg D-vitamiinikerta-annoksen suun kautta, jonka jälkeen annostus oli 100 µg/vrk 7 kuukauden ajan. Kontrolliryhmä sai lumevalmistetta. D-vitamiinin saanti ei vähentänyt hengitystieinfektioiden esiintymistä tai vaikuttanut niiden keston.

Yhdysvaltalaisutkimuksessa (Ginde ym. 2017) tutkittiin laitoshoidossa olevia vanhuksia ($n = 107$). Heidät jaettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai 2 500 µg ja toinen 300 µg D-vitamiinia kerran kuukaudessa. Korkeamman annostuksen ryhmässä havaittiin tutkimusjakson aikana

vähemmän hengitystieinfektioita ($P = 0,02$), mutta enemmän kaatumisia. Murtumien määrässä ei kuitenkaan havaittu eroa ryhmien välillä.

4.4.2 Lapsilla tehdyt kliiniset kokeet

Japanilaistutkimukseen (Urashima ym. 2010) osallistui 334 kouluikäistä lasta, joista puolet sai 4 kuukauden ajan $30 \mu\text{g}$ D-vitamiinia vuorokaudessa ja puolet lumevalmistetta. Tutkimuksessa havaittiin influenssa A:n esiintymisen olevan vähäisempää interventoryhmässä kuin vertailuryhmässä. Infektiot varmistettiin laboratoriotestein. Eriyisen vahva suojaava vaikutus havaittiin lapsilla, jotka eivät aiemmin olleet käyttäneet D-vitamiinilisää.

Afganistanilaistutkimuksessa (Manaseki-Holland ym. 2010) tutkittiin 453 keuhkokuumeeseen sairastunutta lasta, joista 224 sai antibiootin yhteydessä kerta-annoksena $2500 \mu\text{g}$ D-vitamiinia suun kautta ja 229 antibiootin lisäksi lumevalmistetta. Tutkimuksessa selvitettiin, vaikuttaako D-vitamiini keuhkokuumeen kestoon tai sen uusiutumiseen. Vaikutuksia sairauden kestoon ei havaittu kolmen kuukauden seurannassa. Sen sijaan D-vitamiinia saaneiden ryhmässä havaittiin vähemmän keuhkokuumeen uusiutumista ($P = 0,02$).

Intialaistutkimuksen (Kumar ym. 2011) tavoitteena oli tutkia, voidaanko D-vitamiinisupplementaatiolla vähentää pienten lasten sairastavuutta tai kuolleisuutta. Tutkimukseen osallistui 2079 ennenaikaisesti syntynyttä vauvaa. Interventoryhmälle annettiin kuuden kuukauden ajan viikoittain $35 \mu\text{g}$ annos D-vitamiinia ja kontrolliryhmälle lumevalmistetta. Tutkimuksessa ei havaittu ryhmien välillä eroa kuolleisuudessa tai sairastavuudessa.

Afganistanilaistutkimuksessa (Manaseki-Holland ym. 2012) selvitettiin D-vitamiinisupplementaation vaikutusta keuhkokuumeen ilmaantuvuuteen ja vakavuuteen pienillä lapsilla. Tutkimukseen osallistui 3 046 lasta, joista puolelle annettiin $2 500 \mu\text{g}$ D-vitamiinia suun kautta 3 kuukauden välein 1,5 vuoden ajan. Oireilevien lasten keuhkokuume varmistettiin keuhkokuuvauksilla. Interventioon osallistuminen ei pienentänyt keuhkokuumeen riskiä.

Mongolialaistutkimuksessa (Camargo ym. 2012) tutkittiin hengitystieinfektioiden esiintymistä D-vitamiinin puutoksessa olevilla lapsilla ($n = 247$). Interventoryhmä käytti tutkimusjakson ajan (7 viikkoa) D-vitamiinilla rikastettua maitoa niin, että saanti oli noin $7,5 \mu\text{g}$ /vrk.

Hengitystieinfektioita esiintyi interventioryhmässä puolet vähemmän kontrolliryhmään verrattuna.

Italialaistutkimukseen (Marchisio ym. 2013) osallistui 116 lasta, jotka kärsivät toistuvista välikorvatulehduksista. Tavoitteena oli tutkia, altistaako D-vitamiinin puutos korvatulehduksille ja auttaako puutteen korjaaminen vähentämään niiden esiintymistä. Puolet tutkittavista lapsista sai 4 kk ajan 25 µg D-vitamiinia vuorokaudessa ja puolet lumevalmistetta. Korvatulehduksia esiintyi interventioryhmässä merkitsevästi vähemmän kuin vertailuryhmässä (P = 0,03).

Uusiseelantilaistutkimuksessa (Grant ym. 2015) tutkittiin äiti-lapsi –pareja. Tavoitteena oli selvittää, vähentääkö korkean annoksen D-vitamiinisupplementaatio äitien tai vastasyntyneiden lasten hengitystieinfektioita. Äidit saivat D-vitamiinia joko 0, 25 tai 50 µg vuorokaudessa ja lapset 0, 10 tai 20 µg /vrk. Äidit käyttivät valmistetta 6 kk ajan ennen ja jälkeen synnytyksen ja lapset 6 kuukauden ikään asti. Tutkimuksessa havaittiin, että korkeamman annoksen supplementaatio vähensi lasten hengitystieinfektioita.

Israelilaistutkimuksessa (Dubnov-Raz ym. 2015) selvitettiin, vähentääkö D-vitamiini nuorten kilpauimarien hengitystieinfektioita. 55 osallistujasta puolet sai 50 µg D-vitamiinia vuorokaudessa ja puolet lumevalmistetta. Tutkimuksessa ei havaittu supplementaation vähentävän sairastumista, mutta vakavan D-vitamiinin puutoksen todettiin altistavan pidempikestoisille ja vakavammille hengitystieinfektioille.

Myöskään kanadalaistutkimuksessa ei löydetty näyttöä korkeamman D-vitamiiniannostuksen hengitystieinfektioita vähentävästä vaikutuksesta (Aglipay ym. 2017). Tutkimukseen osallistui 703 lasta, joista puolet sai 4 kk ajan 50 µg ja puolet 10 µg D-vitamiinia vuorokaudessa. Korkeampaa annostusta käyttäneiden ryhmässä seerumin kalsidiolin mediaani nousi tutkimuksen aikana tasolta 89,6 tasolle 122 nmol/l. Matalan annostuksen ryhmässä seerumin kalsidioli pysyi tutkimuksen ajan ennallaan.

Taulukko 8. Kliinisiä kokeita, jotka selvittävät D-vitamiinisupplementaation hengitystieinfektioita ehkäisevää vaikutusta.

Viite ja maa	Tutkittavat, ikä	Seurannan kesto	Interventioannostus	25(OH)D (nmol/l) mediaani interventoryhmä	25(OH)D (nmol/l) mediaani lumeryhmä	Keskeiset tulokset
Avenell ym. 2007 UK	3444 yli 70-vuotiasta tervettä aikuista, joista 1740 sai D-vitamiinilisää	2 vuotta	20 µg/vrk, 1000 mg kalsiumia/vrk, 20 µg/vrk + 1000 mg tai lumevalmiste	Lähtötaso 38,1. 12 kk kuluttua 62,2	Ei saatavilla	D-vitamiinilisä ei vaikuttanut itse raportoitujen hengitystieinfektioiden määrään (P = 0,23).
Li-Ng ym. 2009 USA	162 tervettä aikuista. 84 interventiossa, 78 vertailuryhmässä	3 kk	50 µg/ vrk	Lähtötaso 64,4. 3 kk kuluttua 88,6	Lähtötaso 63,0. 3 kk kuluttua 61	D-vitamiinilisä ei vaikuttanut itse raportoitujen hengitystieinfektioiden määrään (P = 0,56), keston (P = 0,86) tai vakavuuteen (P = 0,40).
Bischoff-Ferrari ym. 2010 Saksa	173 lonkkamurtumapotilasta, mediaani-ikä 84 v.	1 vuosi	50 vs. 20 µg/vrk	50 µg/vrk: lähtötaso 32,7. 12 kk kuluttua 111,6	20 µg/vrk: lähtötaso 30,2. 12 kk kuluttua 88,5	Korkeampi annostus vähensi sairaalaan joutumisen riskiä tulehduksen vuoksi, mutta ei vaikuttanut riskiin joutua sairaalahoitoon hengitystieinfektion vuoksi.
Urashima ym. 2010 Japani	334 kouluikäistä lasta. Puolet interventiossa, puolet vertailuryhmässä	4 kk	30 µg/vrk	Ei saatavilla	Ei saatavilla	Influenssa A oli merkitsevästi harvinaisempaa interventoryhmässä (P = 0,04).
Laaksi ym. 2010 Suomi	164 asepalvelusmiestä. 80 interventiossa, 84 vertailuryhmässä	6 kk	10 µg/vrk	Lähtötaso 78,6. 6 kk kuluttua 71,6	Lähtötaso 74,5. 6 kk kuluttua 51,4.	Interventio ei vaikuttanut sairauslomapäivien määrään. Interventoryhmässä oli kuitenkin enemmän terveinä pysyneitä (P = 0,05). 10 µg/vrk ei riittänyt estämään kalsidiolitason laskua talven aikana.
Manaseki-Holland ym. 2010 Afganistan	453 keuhkokuumeista lasta (0-3 v.). 224 interventiossa ja 229 vertailuryhmässä	3 kk	2 500 µg kerta-annos suun kautta	Ei saatavilla	Ei saatavilla	Keuhkokuumeen uusiutuminen oli harvinaisempaa interventoryhmässä (P = 0,01).
Kumar ym. 2011 Intia	2079 ennenaikaisesti syntynyttä lasta	6 kk	35 µg/viikko 6 kk ajan	Lähtötasoa ei saatavilla, 6 kk kuluttua 55,4	Lähtötasoa ei saatavilla, 6 kk kuluttua 35,9.	Interventio ei vaikuttanut lasten sairastavuuteen tai kuolleisuuteen.
Bergman ym. 2012 Ruotsi	140 immunosupsessiopotilasta	1 vuosi	100 µg/ vrk	Kaikkien osallistujien mediaani alussa 49,3	Ei saatavilla	Hengitystieinfektioita esiintyi vähemmän interventoryhmässä (P = 0,04).
Manaseki-Holland ym. 2012 Afganistan	3046 lasta (1-11 kk). 1524 interventiossa, 1522 vertailuryhmässä.	1,5 vuotta	2 500 µg 3 kk välein 1,5 vuoden ajan	Ei saatavilla	Ei saatavilla	Interventiolla ei ollut vaikutusta keuhkokuumeen yleisyyteen.

Camargo ym. 2012 Mongolia	247 kouluikäistä lasta, 104 interventiossa, 143 vertailuryhmässä	7 viikkoa	7,5 µg/vrk	Lähtötaso 17,5. 7 vk kuluttua 47,1	Lähtötaso 17,1. 7 vk kuluttua 18,2	Interventioon osallistuminen puolitti hengitystieinfektioiden määrän (P = 0,047).
Murdoch ym. 2012 Uusi- Seelanti	322 tervettä aikuista. 161 interventiossa, 161 vertailuryhmässä	1,5 vuotta	5 000 µg kerta-annos alussa ja 1 kk kuluttua. Sen jälkeen 2 500 µg/kk	Lähtötaso 72,2. 1,5 vuoden kuluttua 125,3	Lähtötaso 70. 1,5 vuoden kuluttua 55,0	Interventiolla ei ollut vaikutusta ylähengitystieinfektioiden esiintyvyyteen.
Marchisio ym. 2013 Italia	116 lasta joilla toistuva välikorvatulehdus. Mediaani-ikä 2,8 vuotta	4 kk	25 µg/vrk	Kaikkien osallistujien mediaani alussa 65,0	Ei saatavilla	Korvatulehdukset olivat merkittävästi harvinaisempia interventioryhmässä (P = 0,03). Annos riitti useimmilla nostamaan kalsidiolin tasolle 75 nmol/l.
Rees ym. 2013 USA	2259 suolistosyövästä toipunutta tervettä aikuista	13 kk	25 µg/vrk tai kalsium 1200 mg/vrk tai molemmat tai lumevalmiste	Kaikkien osallistujien mediaani alussa 62,5	Ei saatavilla	Interventio ei merkitsevästi vähentänyt ylähengitystieinfektioita.
Goodall ym. 2014 Kanada	600 opiskelijaa	8 viikkoa	250 µg/vk	Ei saatavilla	Ei saatavilla	Interventioon osallistuneilla oli merkittävästi pienempi ylähengitystieinfektioriski (P = 0,007).
Grant ym. 2015 Uusi- Seelanti	260 raskaana olevaa ja syntyvät lapset	6 kk raskautta ja 6 kk syntymän jälkeen	Äidit: 25 tai 50 µg/vrk tai plasebo. Lapset: 10 tai 20 µg/vrk tai plasebo	Ei saatavilla	Ei saatavilla	Korkean annoksen interventio vähensi varhaisen lapsuuden hengitystieinfektioita (P = 0,048).
Dubnov-Raz ym. 2015 Israel	55 nuorta kilpauimaria D- vitamiinin puutoksessa	3 kk	50 µg/vrk	Kaikkien osallistujien mediaani alussa 60,4	Ei saatavilla	Interventio ei vähentänyt hengitystieinfektioita, mutta vakava puutos oli yhteydessä vakavampiin infektioihin.
Denlinger ym. 2016 USA	408 aikuista astmapotilasta	7 kk	2 500 µg kerta-annos. Lisäksi 100 µg/vrk	Lähtötaso 45,2. Loppuarvoa ei saatavilla	Lähtötaso 49,1. Loppuarvoa ei saatavilla	Interventio ei vaikuttanut hengitystieinfektioiden yleisyyteen.
Ginde ym. 2017 USA	107 yli 60-v. hoitokodin asukasta	1 vuosi	2500 µg/kk vs. 300 µg/kk	Lähtötaso 57,0. Vuoden kuluttua 79,1	Lähtötaso 57,4. Vuoden kuluttua 63,2	Korkeampi annostus vähensi hengitystieinfektioita (P = 0,02).
Aglipay ym. 2017 Kanada	703 1-5-vuotiasta lasta	4 kk	50 µg/vrk vs. 10 µg/vrk	Lähtötaso 89,6. 4 kk jälkeen 122,2	Lähtötaso 92,1. 4 kk jälkeen 92,0	Interventio ei vähentänyt lasten ylähengitystieinfektioita.

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Kirjallisuuskatsauksessa käytiin läpi viisi poikkileikkaustutkimusta (taulukko 5), jotka on tehty vuosina 2009-2015. Ne kaikki tukivat väitettä, jonka mukaan seerumin kalsidioli on käänteisesti yhteydessä hengitystieinfektioriskiin.

Myös tarkastelluista tapaus-verrokki -tutkimuksista viisi seitsemästä antoi näyttöä matalan seerumin D-vitamiinistatuksen ja hengitystieinfektioiden yhteydestä (taulukko 6).

Kohorttitutkimusten osalta yhdestätoista tutkimuksesta kymmenessä havaittiin yhteys matalan seerumin kalsidiolitason ja kohonneen hengitystieinfektioriskin väliltä (taulukko 7).

Kaikki tähän kirjallisuuskatsaukseen kootut kliiniset kokeet olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja. Näistä yhdeksästätoista tutkimuksesta kahdeksassa saatiin näyttöä D-vitamiinivajeen hengitystieinfektioille altistavasta vaikutuksesta (taulukko 8). 11 tutkimuksessa ei puolestaan löydetty yhteyttä. Tutkimuksista 11 oli tehty aikuisilla ja 9 lapsilla. Lapsia tutkineissa julkaisuissa hypoteesia tukevat tulokset olivat yleisempiä kuin aikuisia tutkineissa julkaisuissa.

Vaikka kliinisistä kokeista saatava näyttö on yleisen näkemyksen mukaan korkealaatuisinta, ei lukuisten poikkileikkaus-, tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimusten tuloksia voida myöskään sivuuttaa. Vaikka näyttö on osin ristiriitaista, voidaan sen perusteella kuitenkin sanoa, että D-vitamiinistatuksella on todennäköisesti vaikutusta elimistön immuunipuolustuksen toimintaan, mikä näkyy käytännössä esimerkiksi hengitystieinfektioalttiutena.

5.1 Katsausartikkelit

Aiheesta on kirjoitettu joitakin katsausartikkeleita, joiden johtopäätökset ovat osin ristiriitaisia. Seitsemästä katsausartikkelista kolmessa havaittiin käänteinen yhteys D-vitamiinisupplementaation ja hengitystieinfektioalttiuden väliltä (Charan ym. 2012, Bergman ym. 2013, Martineau ym. 2017). Näissä katsauksissa käytiin läpi yhteensä 41 satunnaistettua, kaksoissokkoutettua ja lumekontrolloitua kliinistä koetta. Neljässä katsausartikkelissa ei puolestaan vastaavaa yhteyttä havaittu (Mao ja Huang 2013, Jolliffe ym. 2013, Xiao ym. 2015, Vuichard Gysin ym. 2016).

6 POHDINTA

Tulosten epäjohdonmukaisuuteen voivat vaikuttaa lukuisat seikat. Useissa tutkimuksissa esimerkiksi pidettiin päivittäisessä käytössä olevaa D-vitamiinilisää tehokkaampana kuin kerran kuukaudessa tai viikossa käytettävää kerta-annosta, vaikka antotapa olisi kummassakin oraalinen (Bergman ym. 2013). D-vitamiinia voidaan annostella myös injektiona lihakseen, mutta kaikissa tässä kirjallisuuskatsauksessa läpikäytyissä tutkimuksissa käytettiin suun kautta otettavia valmisteita, joiden imeytyminen vaihtelee yksilöllisesti. Osassa tutkimuksista käytetyt D-vitamiiniannokset olivat melko varovaisia ja tutkimuksen kesto suhteellisen lyhyt, jolloin annetussa ajassa ei kenties ehditty saada parasta mahdollista vastetta aikaan. Usein suositusten mukainen 10 µg D-vitamiinia vuorokaudessa ei riitä nostamaan seerumin kalsidiolitasoa terveyttä edistävälle tasolle, etenkin jos lähtötaso on matala ja ravintolisän käyttöaika lyhyt.

Myös tutkimuspopulaatio ja ikäryhmä voivat vaikuttaa tuloksiin (Aglipay ym. 2017). Tuloksia saattaa sekoittaa myös oireiden raportointitarkkuus. Merkittävässä osassa tutkimuksista tutkittavat itse tai heidän vanhempansa pitivät kirjaa oireistaan ja osassa tutkimuksista kaikki infektiot varmistettiin laboratoriotarkkuuksella. Esimerkiksi flunssan erottaminen influenssasta ilman kokeita voi olla vaikeaa tai mahdotonta. Vaihtelua oli myös tutkittavassa hengitystieinfektiotyypissä. Tutkimuksesta riippuen huomion kohteena olivat ylä- tai alahengitystieinfektiot, influenssa, keuhkokuume tai flunssan oireet yleisesti.

Tulosten tulkintaa ja vertailua vaikeuttavat myös D-vitamiinin puutoksen vaihtelevat raja-arvot. Maasta ja mittaavasta tahosta riippuen D-vitamiinin puutoksen raja on asetettu yleensä välille 50 - 80 nmol/l. Kuitenkin esimerkiksi Suomessa D-vitamiinin puutos on erityisesti pimeään vuodenaikaan niin yleistä, että se vääristää viitearvoja (Paakkari 2016). Tämän vuoksi seerumin kalsidiolille annetaan usein viitearvon lisäksi tavoitearvo, joka vastaa paremmin potilaan terveyttä tukevaa tasoa.

Ympärivuotinen D-vitamiinisupplementaatio vaikuttaa olevan tarpeen yllättävän suurelle osalle maailman väestöstä. Edes päiväntasaajan läheisyydessä asuminen ei takaa riittävää D-vitamiinin saantia, jos pukeutumistyyli on peittävä sekä elintavat ja ruokavalio ovat epäotolliset. Esimerkiksi eräässä turkkilaisessa tutkimuksessa havaittiin D-vitamiinin puutoksen olevan hyvin yleistä raskaana olevilla naisilla aurinkoisesta asuinseudusta huolimatta (Halicioglu ym. 2012).

Sopivan D-vitamiiniannostuksen arviointi on haastavaa, sillä yksilölliset erot imeytymisessä ja metaboliassa ovat suuret (Paakkari 2016). Etenkin ikääntyneillä, ylipainoisilla ja imeytymishäiriöisillä tarvittava annostus voi olla huomattavasti nykyisiä suosituksia korkeampi. Myös seerumin kalsidioliarvon lähtötaso, ihonväri, ruokavalio ja auringolle altistuminen vaikuttavat tarvittavan suplementaation määrään. Suuretkaan annokset eivät välttämättä riitä nostamaan arvoa normaaliksi etenkin ikääntyneillä. Ranskalaistutkimuksessa palvelukodin asukkaille annettiin suun kautta 5 000 µg D-vitamiinikerta-annos, jonka jälkeen 20 µg 28 päivän ajan. Tutkimusjakson lopuksi ¾ vanhuksista kärsi yhä D-vitamiinin puutoksesta (seerumin kalsidioli < 75 nmol/l) (Deschasse ym. 2009). Yksilöllinen seuranta laboratoriokokein on siis tarpeen. Samoin suomalaistutkimuksessa todettiin, ettei suosituksen mukainen 10 µg/vrk D-vitamiinilisä riittänyt estämään puutostilan syntyä pimeään vuodenaikaan (Laaksi ym. 2010).

Sopivan annostuksen määrittämiseksi on kehitetty myös yksilöllinen D-vitamiinin vasteindeksi (vitamin D response index), joka mittaa yksilöllistä herkkyyttä D-vitamiinille (Carlberg ja Haq 2016). Tutkijoiden mukaan ihmiset voidaan jakaa nopeasti, hitaasti tai keskimääräisesti D-vitamiiniin reagoiviin. Noin 25 % ihmisistä kuuluu hitaasti metaboloivaan ryhmään asuinseudusta ja ihonväristä riippumatta, jolloin tarvitaan suurempia D-vitamiiniannoksia puutostilan välttämiseksi. Ottamalla huomioon seerumin kalsidiolin lähtötaso ja potilaan yksilöllinen vasteindeksi, D-vitamiiniannostus voitaisiin säätää optimaaliseksi.

D-vitamiinin puutos tulee kalliiksi. Eräässä katsausartikkelissa arvioidaan, että jos kaikkien kanadalaisten seerumin kalsidioli nostettaisiin tasolle ≥ 100 nmol/l, valtion vuotuiset säästöt olisivat jopa 12,5 miljardia dollaria (Grant ym. 2016b). Tutkimuksessa huomioitiin hengitystieinfektiot, sydän- ja verisuonitaudit, syöpätaudit, tyypin 2 diabetes, MS-tauti, Alzheimerin tauti sekä kaatumiset ja murtumat, joiden kaikkien yhteydestä D-vitamiinin puutokseen on olemassa tutkimusnäyttöä. Tutkijat arvoivat, että kalsidiolin nosto tasolle ≥ 100 nmol/l vähentäisi kanadalaisväestön hengitystieinfektioita jopa 25 %, mikä tuottaisi 1,5 miljardin dollarin säästön vuositasolla.

D-vitamiinin käyttö ravintolisänä on tutkimustiedon perusteella turvallista. Haittavaikutukset ovat harvinaisia ja yhtä yleisiä vertailu- ja interventioryhmissä (Bergman ym. 2013).

Kandidaatintutkielman tavoitteena oli ottaa selvää, mitä nykyinen tutkimustieto sanoo D-vitamiinin puutteen hengitystieinfektioille altistavasta vaikutuksesta. Vaikka tutkimuksia löytyi runsaasti, niiden tulokset olivat osin keskenään ristiriitaisia, joten yksiselitteisten

johtopäätösten tekeminen osoittautui haastavaksi. Aihe kaipaa vielä lisää tutkimusta. Läpikäyty tutkimustieto kuitenkin osoittaa, että D-vitamiinin puutteella on moninaisia vaikutuksia terveytemme, ja että sen riittävään saantiin tulisi kiinnittää nykyistä enemmän huomiota sekä terveydenhuollossa että ravitsemussuosituksissa.

LÄHTEET

Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe K, Chen Y, Laupacis A, Mamdani M, Macarthur C, Hoch JS, Mazzulli T, Maguire JL, TARGet Kids! Collaboration. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA* 2017;318:245-254.

Aregbesola A, Voutilainen S, Nurmi T, Virtanen JK, Ronkainen K, Tuomainen TP. Serum 25-hydroxyvitamin D3 and the risk of pneumonia in an ageing general population. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:533-536.

Asamura T, Ohru T, Nakayama K, He M, Yamasaki M, Ebihara T, Ebihara S, Furukawa K, Arai H. Low serum 1,25-dihydroxyvitamin D level and risk of respiratory infections in institutionalized older people. *Gerontology* 2010;56:542-543.

Avenell A, Cook JA, Maclellan GS, Macpherson GC. Vitamin D supplementation to prevent infections: a sub-study of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age Ageing* 2007;36:574-577.

Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, Rovers M, Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127:e1513-20.

Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2013;8:e65835.

Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, Bjorkhem-Bergman L, Ekstrom L, Lindh JD, Andersson J. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open* 2012;2:10.1136/bmjopen-2012-001663. Print 2012.

Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hypponen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr* 2011;106:1433-1440.

Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, Alvarez JA, Boxer RS, Dalbeni A, Gepner AD, Isbel NM, Larsen T, Nagpal J, Petchey WG, Stricker H, Strobel F, Tangpricha V, Toxqui L, Vaquero MP, Wamberg L, Zittermann A, Witham MD, D-PRESSURE Collaboration. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. *JAMA Intern Med* 2015;175:745-754.

Binks MJ, Smith-Vaughan HC, Bar-Zeev N, Chang AB, Andrews RM. Vitamin D insufficiency among hospitalised children in the Northern Territory. *J Paediatr Child Health* 2014;50:512-518.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, et al. Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture. *Arch Intern Med* 2010;150:813-820.

Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-758.

Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, Sumberzul N, Rich-Edwards JW. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130:561-567.

Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, Town GI, Pattemore PK, Espinola JA, Crane J, New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127:180-187.

Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 96-102.

Caron-Jobin M, Morisset AS, Tremblay A, Huot C, Legare D, Tchernof A. Elevated serum 25(OH)D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1335-1341.

Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:300-303.

Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-838.

Denlinger LC, King TS, Cardet JC, Craig T, Holguin F, Jackson DJ, Kraft M, Peters SP, Ross K, Sumino K, Boushey HA, Jarjour NN, Wechsler ME, Wenzel SE, Castro M, Avila PC, NHLBI AsthmaNet Investigators. Vitamin D Supplementation and the Risk of Colds in Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:634-641.

Deschasse G, Chavanne D, Dardaine-Giraud V, Constans T. Effect of a loading dose of vitamin d3 in frail elderly patients with insufficient 25-hydroxyvitamin D serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2155-2157.

Dubnov-Raz G, Rinat B, Hemila H, Choleva L, Cohen AH, Constantini NW. Vitamin D supplementation and upper respiratory tract infections in adolescent swimmers: a randomized controlled trial. *Pediatr Exerc Sci* 2015;27:113-119.

Freese R, Voutilainen E. Vitamiinit ja kivennäisaineet sekä muut ravinnon yhdisteet. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2012, s. 95-100.

Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JI, Schwartz RS. 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.

Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169:384-390.

Goodall EC, Granados AC, Luinstra K, Pullenayegum E, Coleman BL, Loeb M, Smieja M. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2014;14:273-279.

Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A, Stewart A, Crane J, Trenholme A, Camargo CA. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr* 2015;104:396-404.

Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA, Annweiler C, Boucher BJ, Juzeniene A, Garland CF, Holick MF. Do studies reporting 'U'-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermatoendocrinol* 2016a;8:e1187349.

Grant WB, Whiting SJ, Schwalfenberg GK, Genuis SJ, Kimball SM. Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or above 100 nmol/L. *Dermatoendocrinol* 2016b;8:124-130.

Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, Coker I, Colak A, Ozturk C, Gulec ES. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:53-60.

Helldán A, Raulio S, Kosola M, Tapanainen H, Ovaskainen M, Virtanen S. Finravinto 2012 – tutkimus. The National FINDIET 2012 Survey. THL. Raportti 16/2013. Helsinki 2013.

Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, Vuorinen T, Camargo CA, Jr. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1074-6, 1076.e1-4.

Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:321-329.

Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:473-477.

Kikuta J, Ishii M. Current Topics on Vitamin D. The effects of vitamin D on the immune system. *Clin Calcium* 2015;25:359-365.

Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:2772-2784.

Korf H, Decallonne B, Mathieu C. Vitamin D for infections. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:431-436.

Kumar GT, Sachdev HS, Chellani H, Rehman AM, Singh V, Arora H, Filteau S. Effect of weekly vitamin D supplements on mortality, morbidity, and growth of low birthweight term infants in India up to age 6 months: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;342:d2975.

Käypä hoito -suositus osteoporoosi. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (luettu 13.9.2017). www.kaypahoito.fi

Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis* 2010;202:809-814.

Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, Ylikomi T. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:714-717.

Leis KS, McNally JD, Montgomery MR, Sankaran K, Karunanayake C, Rosenberg AM. Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2012;14:1-6.

Liira H ja Jousimaa J. Aikuisten hengitystieinfektiöt. Kirjassa: Jousimaa J, Alenius H, Atula S, ym. toim. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017, s. 146-147.

Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cunha BA, Mikhail M, Yeh J, Berbari N. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009;137:1396-1404.

Luczynska A, Logan C, Nieters A, Elgizouli M, Schottker B, Brenner H, Rothenbacher D. Cord blood 25(OH)D levels and the subsequent risk of lower respiratory tract infections in early childhood: the Ulm birth cohort. *Eur J Epidemiol* 2014;29:585-594.

Lumio J. Nuhakuume. Lääkärikirja Duodecim. 8.11.2016.
http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00590 (luettu 20.9.2017)

Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr* 2012;108:1557-1561.

Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA, Walraven G, Chandramohan D. 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;379:1419-1427.

Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, Bruce J, Zulf Mughal M, Chandramohan D, Walraven G. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010;15:1148-1155.

Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis* 2013;45:696-702.

Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Terranova L, Tirelli S, Esposito S, Principi N. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1055-1060.

Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA, Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.

McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:981-988.

Miettinen M, Kinnunen L, Keinänen-Kiukaanniemi S, Korpi-Hyövälti E, ym. D2D-väestötutkimus 2007. *Suomen Lääkärilehti* 4/2013; 31-38.

Mohamed WA, Al-Shehri MA. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Trop Pediatr* 2013;59:29-35.

Monlezun DJ, Bittner EA, Christopher KB, Camargo CA, Quraishi SA. Vitamin D status and acute respiratory infection: cross sectional results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *Nutrients* 2015;7:1933-1944.

Morales E, Romieu I, Guerra S, Ballester F, Rebagliato M, Vioque J, Tardon A, Rodriguez Delhi C, Arranz L, Torrent M, Espada M, Basterrechea M, Sunyer J, INMA Project. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology* 2012;23:64-71.

Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, Jennings LC, Stewart AW, Priest PC, Florkowski CM, Livesey JH, Camargo CA, Scragg R. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1333-1339.

O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum Vitamin D and Risk of Breast Cancer within Five Years. *Environ Health Perspect* 2017;125:077004.

Paakkari I. D-vitamiini. *Lääkärikirja Duodecim*. 28.11.2016. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01044#R1 (luettu 7.11.2017)

Pekkarinen T, Välimäki VV, Aarum S, Turpeinen U, Hämäläinen E, Löyttyniemi E, Välimäki MJ. The same annual dose of 292000 IU of vitamin D (cholecalciferol) on either daily or four monthly basis for elderly women: 1-year comparative study of the effects on serum 25(OH)D concentrations and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:455-461.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009a;20:315-322.

Porojnicu AC, Moroti-Constantinescu R, Laslau A, Lagunova Z, Dahlback A, Hristea A, Moan J. Vitamin D status in healthy Romanian caregivers and risk of respiratory infections. *Public Health Nutr* 2012;15:2157-2162.

Quraishi SA, Bittner EA, Christopher KB, Camargo CA, Jr. Vitamin D status and community-acquired pneumonia: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2013;8:e81120.

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

Rees JR, Hendricks K, Barry EL, Peacock JL, Mott LA, Sandler RS, Bresalier RS, Goodman M, Bostick RM, Baron JA. Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:1384-1392.

Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:297-299.

Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010;99:389-393.

Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010;5:e11088.

Suomalaiset ravitsemussuosituksset 2014. Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Tampere 2014.

Tabesh M, Callegari ET, Gorelik A, Garland SM, Nankervis A, Subasinghe AK, Wark JD, YFHI and Safe-D study groups. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels, body composition and metabolic profiles in young women. *Eur J Clin Nutr* 2018; 151-157.

THL. Hengitystieinfektioit 2015. <https://www.thl.fi/fi/web/infektiaudit/taudit-jamikrobit/tautiryhmittain/hengitystieinfektioit>. (luettu 17.9.2017).

Tsujimoto Y, Tahara H, Shoji T, Emoto M, Koyama H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y, Inaba M. Active vitamin D and acute respiratory infections in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1361-1367.

Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255-1260.

Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016;11:e0162996.

Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-567.

Witham MD, Ireland S, Houston JG, Gandy SJ, Waugh S, Macdonald TM, Mackenzie IS, Struthers AD. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. *Hypertension* 2014;63:706-712.

Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, Liu K, Huang Z. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015;114:1026-1034.