

D-vitamiinin yleiset terveysvaikutukset: riisitaudista molekyylibiologiaan

D-vitamiinin puutos aiheuttaa lapsille riisitautia ja aikuisille osteomalasiaa. D-vitamiinin vaikutukset ihmisen terveyteen ovat monitahoiset, ja niiden molekyyllitason mekanismeista on saatu viime vuosina uutta tietoa.

Perinteisen tiedon mukaan D-vitamiinin puute aiheuttaa luuston mineralisaation häiriön, joka ilmenee lapsilla luuston deformaatioina eli riisitautina ja aikuisilla luuston pehmenemistautina eli osteomalasiaana. Riisitautiin kuuluvat kuitenkin luutaudin lisäksi myös lihasheikkous, infektioalttius ja anemia.

Mitä tiedetään riisitaudin oireiden mekanismeista? Entä mitä teoreettista perustaa on D-vitamiinin laaja-alaisille terveysvaikutuksille koko elämänkaaren aikana?

Lihashheikkous

Riisitaudissa raajojen kipu ja lihashheikkous korjautuivat 6–12 viikossa antamalla D-vitamiinia 20–180 mikrog vuorokaudessa (Al-Said ym. 2009, Fabbriani ym. 2010, van der Heyden ym. 2004, Prabhala ym. 2000).

D-vitamiinin puutteesta johtuva lihashheikkous on yhdistetty myös ikääntyneiden kaatumisiin ja luunmurtumiin. Murtumat vähenevät, kun seerumin kalsidioli on yli 60 nmol/l (Bischoff-Ferrari 2012).

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa annettiin D-vitamiinia 100 mikrog vuorokaudessa 4 kuukauden ajan. D-vitamiinia saaneiden seerumin kalsidioli nousi tasolta 44 nmol/l tasolle 80 nmol/l. Samalla lihasten tuman D-vitamiinireseptoreiden määrä kasvoi 30 % ja lihasäikeiden koko 10 % (Ceglia ym. 2013).

Luontainen immunitetti ja infektiot

Riisitaudille tyypilliset hengitystieinfektiot (Karatekin ym. 2009) selittyvät synnynnäisen immunitetin heikkoudella. D-vitamiinia tarvitaan makrofagien antimikrobisten peptidien tuotannossa (Aliatalo 2010, Walker ja Modlin 2009).

NHANES III -tietokannan yli 18 000 henkilöllä seerumin kalsidioli oli käänteisessä suhteessa ylähengitysteiden infektoihin (Ginde ym. 2010).

Lapsitutkimuksessa (n = 743, ikä 3–15 vuotta) alle 50:n ja 75 nmol/l:n kalsidiolitasoilla ilmeni suurempien pitoisuuksiin verrattuna 70 % ja 50 % vähemmän laboratoriotutkimuksella vahvistettuja hengitysteiden virusinfektioita (Science ym. 2013).

Anemia, myelofibroosi ja muut fibroosisairaudet

Riisitaudin ja myelofibroosin yhteys raportoitiin ensimmäisen kerran 50 vuotta sitten (Say ja Berkel 1964). Myöhemmät tapauselostukset osoittavat riisitautiin liittyvän myelofibroosin paranevan D-vitamiinihoidolla (Balkan ym. 2005, Cooperberg ja Singer 1966, Stéphan ym. 1999, Yetgin ym. 1989).

D-vitamiinin puute liittyy muihinkin fibroottisiin sairauksiin, kuten maksafibroosiin, jossa syntyy arpikudosta solujen välitilaan (Nobili ja Reif 2014). Keskeinen myofibroblasteja aktivoiva sytokiini on TGF-beeta-1 (transformoiva kasvutekijä beeta-1), jota kalsitrioli estää (Beilfuss ym. 2014).

Seerumin kalsidiolin on osoitettu olevan käänteisessä suhteessa TGF-beeta-1:n pitoisuuteen (Isik ym. 2012). Lasten rasvamaksassa myös maksan fibroottisten muutosten määrä oli käänteisessä suhteessa kalsidiolin pitoisuuteen alueella 35–75 nmol/l (Nobili ym. 2014).

Eläinmallissa D-vitamiini esti maksakirroosin kehittymistä (Abramovitch ym. 2011).

TGF-beeta-1 on fibroosin keskeinen tekijä myös luuytimessä (Le Bousse-Kerdiles ym. 2008, Verrecchia ja Mauviel 2007), keuhkoissa (Al-Alawi ym. 2014), munuaisissa (Ito ym. 2013, Nolan ym. 2014) ja systeemisessä skleroosissa (sklerodermassa) (Zerr ym. 2014).

Diabetes

D-vitamiinireseptoreita voidaan osoittaa dendriittisoluisissa, aktivoituissa T-lymfosyyteissä ja haimasaarekkeen beetasoluissa (Hewison ym. 2004). Kokeellinen haimansaareketulehdus estyy aktiivilla D-vitamiinilla (Chakhtoura ja Azar 2013).

Pikkulapsilla D-vitamiinilisä 50 mikrog/vrk vähensi tyypin 1 diabeteksen vaaraa noin 30 %, mutta pienemmästä alle 6,5 mikrog/vrk:n saannista ei ollut hyötyä (The EURODIAB Substudy 2 Study Group 1999, Hyppönen ym. 2011, Marjamäki ym. 2010). Lasten D-vitamiinin annosta on vähennetty vuoden 1964 tasolta 50 mikrog/vrk nykytasolle 10 mikrog/vrk, ja samaan aikaan diabeteksen esiintyvyys on kolminkertaistunut (Hyppönen 2010).

Paksusuolen syöpä

D-vitamiini säätelee yli 60:ta geeniä, joilla on yhteys solujen kasvuun, jakautumissykliin, apoptoosiin, immuuni- ja tulehdusvasteeseen, angiogeneesiin ja solujen adheesio-ominaisuuksiin (Picotto ym. 2012).

Yhdysvalloissa on osoitettu käänteinen yhteys UVB-säteilyn ja paksusuolen syövän välillä (Garland ja Garland 1980).

Meta-analyysissä paksusuolen syövän riski pieneni annosvasteisesti seerumin kalsidiolin pitoisuusvälillä 15–115 nmol/l. Riski puolittui tasoon 15 nmol/l verrattuna, kun seerumin kalsidioli oli tasolla 60 nmol/l (Grant 2010). Tulokset perustuivat kalsidiolin kertamittauksiin ennen syöpädiagnoosia.

Psoriaasi

Ihopsoriaasi tunnetusti lievenee etelän auringossa. Systemisesti annetun kalsitriolin psoriaasia hoitava vaikutus raportoitiin jo vuonna 1985. Tämä hoito unohtui kuitenkin nopeasti, kun osoitettiin, että paikallisesti iholle annettuna kalsitrioli oli tehokas eikä aiheuttanut hyperkalsemiaa kuten systeeminen kalsitrioli.

Tapauselostuksen (Werner de Castro ym. 2012) mukaan myös D3-vitamiinin anto (60 mikrog/vrk) paransi ihon psoriaasimuutokset 2 kuukaudessa. D-vitamiinin merkitykseen viittaa se, että psoriaasipotilaiden fibroblastit ovat osittain resistenttejä kalsitriolin vaikutukselle (MacLaughlin ym. 1985) ja psoriaasipotilaiden D-vitamiinireseptorin geenissä on raportoitu monimuotoisuutta (Okita ym. 2002).

MS-tauti

MS-tauti on merkittävästi yleisempää pohjoisilla leveysasteilla verrattuna eteläisten leveysasteiden väestöihin (Simpson ym. 2011). Ennen taudin puhkeamista mitatun matalan kalsidiolin on todettu liittyvän merkittävästi suurempaan sairastumisriskiin erityisesti silloin, kun mittaus oli tehty ennen 20 vuoden ikää (Munger ym. 2006).

Viiden vuoden seurannassa alle 50 nmol/l:n kalsidiolitaso ennusti MS-taudissa merkittävästi huonompaa taudin kulkua kuin yli 50 nmol/l:n taso (Ascherio ym. 2014).

D-vitamiinia (350 mikrog/vrk) on käytetty MS-taudin tukihoidona (Smolders ym. 2011). Osalla MS-potilaista on D-vitamiinin aktivoitumista häiritsevää geenivirhettä (Ramagopalan ym. 2011), jota ei ole havaittu terveillä.

Näyttö D-vitamiinin terveysvaikutuksista

Monien sekoittavien tekijöiden vuoksi väestöjen sairastavuuden liittäminen UVB-säteilyn määrään ei osoita kausiteettia. Pohjoisten ja eteläisten väestöjen sairastavuuden analyysit tekee kuitenkin kiinnostaviksi se, että sama D-vitamiinin suojavaikutus on havaittu toistuvasti ja että tapausten ja kontrollien määrä on suuri. Etenevään hoitotutkimukseen verrattuna erona on myös, että tämänkaltaisen tarkastelu esittää pitkäaikaisen D-vitamiinin saannin tai puutteen vaikutukset. Uusimmissa väestövertailuissa on myös tieto D-vitamiinin pitoisuudesta ennen sairauden puhkeamista. Tällöin voidaan sulkea pois esimerkiksi syöpäsairauden D-vitamiinin tasoa alentava vaikutus, mikä vahvistaa kausiteettia.

Prediagnostista D-vitamiinitasoa on suhteutettu sairastavuuteen ryhmissä, joita on seurattu 6–13 vuotta. Brittiläinen 14 000 henkilön seuranta osoitti, että verrattuna alhaisempiin pitoisuuksiin kalsidiolin seerumtaso 90–120 nmol/l vähensi merkittävästi hengitystiesairauksia, sydän- ja verenkiertosairauksia, luunmurtumia ja yleistä kuolemanriskiä (Khaw ym. 2014).

Amerikkalaisessa 1 700 iäkkään seurantatutkimuksessa prediagnostiseen alle 50 nmol/l:n kalsidiolitasoon liittyi tämän rajan ylittäviin verrattuna kolminkertainen dementiariski (Littlejohns ym. 2014).

Äidin D-vitamiinin puute voi vaikuttaa lapsen kehitykseen pitkään

D-vitamiinin terveysvaikutukset näkyvät jo sikiössä, vastasyntyneessä ja yksilön myöhemmässä kehityksessä. Perinataalijan D-vitamiinin puutoksella saattaa olla luustoon, astmaan, diabetekseen ja MS-tautiin liittyviä vaikutuksia, jotka heijastuvat vielä aikuisiälläkin.

Kyse voi olla epigeneettisestä vaikutuksesta, jossa D-vitamiinin puutteen aiheuttama niin sanottu imprinting-ilmiö vaikuttaa kohdegeeneistään kaukana oleviin säätelykohtiin (Cooper ym. 2006, Harvey 2013, Kaludjerovic ja Vieth 2010). Tähän viittaa esimerkiksi se, että odottavien äitien kalsidiolin taso oli suorassa suhteessa heidän lastensa luun tiheyteen vielä 20 vuoden iässä; mikäli äidin kalsidioli oli ollut alle 50 nmol/l, nuoren aikuisen luuntiheys oli merkittävästi tavallista pienempi (Zhu ym. 2013).

Ilari Paakkari
LKT, emeritusprofessori
Helsingin yliopisto, biolääketieteen laitos

Artikkeli on kirjoitettu 6.11.2014 ja julkaistu Sic!-verkkolehdessä 18.12.2014.

[Takaisin](#)

HYVÄ TIETÄÄ

D-VITAMIININ ERI MUODOT

D3-vitamiini (kolekalsiferoli)

tärkein D-vitamiini

syntyy ihossa auringon ultraviolettisäteilyn (UVB-säteily) vaikutuksesta

luonnollisessa ravinnossa merkittäviä määriä kalassa

D2-vitamiini (ergokalsiferoli)

esiintyy vähän kasvikkunnasta peräisin olevissa ravintoaineissa

Kalsidioli 25(OH)D

D-vitamiinin inaktiivinen varastomuoto

syntyy D3-vitamiinista maksassa

kalsidiolin veripitoisuus kuvaa D-vitamiinin saannin riittävyyttä

Suomessa seerumin kalsidiolin yleiset viitearvot ovat 40–80 nmol/l

osteoporoosin Käypä hoito -suosituksessa osteoporoosia sairastavien tavoitearvo on 75–120 nmol/l

Kalsitrioli 1,25(OH)2D

D-vitamiinin aktiivinen muoto

syntyy kalsidiolista munuaisissa ja useissa muissa kudoksissa

käytetään lääkkeenä vain munuaisen toiminnanvajaudessa

KIRJALLISUUTTA

Abramovitch S, ym. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut* 2011; 60(12): 1728–37.

Al-Alawi M, ym. Transforming growth factor β and severe asthma: A perfect storm. *Respir Med* 2014 (julkaistu verkossa 6.9.2014).

Allitalo A. Ihmisen infektiopuolustus voi tehostua D-vitamiinista. *Duodecim* 2010; 126(10): 1127–34.

Al-Said YA, ym. Severe proximal myopathy with remarkable recovery after vitamin D treatment. *Can J Neurol Sci* 2009; 36(3): 336–9.

Ascherio A, ym. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71(3): 306–14.

Balkan C, ym. Myelofibrosis associated with severe vitamin D deficiency rickets. *J Int Med Res* 2005; 33(3): 356–9.

Beifuss A, ym. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut* 2014 (julkaistu verkossa 18.8.2014).

Bischoff-Ferrari HA, ym. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367(1): 40–9.

Le Bousse-Kerdilès MC, ym. Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. *Eur Cytokine Netw* 2008; 19(2): 69–80.

- Ceglia L, ym. A randomized study on the effect of vitamin D supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): E1927–35.
- Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 148673.
- Cooper C, ym. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17(3): 337–47.
- Cooperberg AA, Singer OP. Reversible myelofibrosis due to vitamin D deficiency rickets. *Can Med Assoc J* 1966; 94(8): 392–5.
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(1): 51–4.
- Fabbriciani G, ym. Diffuse musculoskeletal pain and proximal myopathy: do not forget hypovitaminosis D. *J Clin Rheumatol*. 2010; 16(1): 34–7.
- Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9(3): 227–31.
- Ginde AA, ym. 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(4): 384–90.
- Grant WB. Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. *J Photochem Photobiol B* 2010; 101(2): 130–6.
- Harvey NC, ym. Childhood bone mineral content is associated with methylation status of the RXRA promoter at birth. *J Bone Mineral Res* 2014; 29(3): 600–7.
- Hewison M, ym. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215(1–2): 31–8.
- van der Heyden JJ, ym. Hypovitaminosis D-related myopathy in immigrant teenagers. *Neuropediatrics* 2004; 35(5): 290–2.
- Hyppönen E, ym. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292): 1500–3.
- Hyppönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(9): 737–43.
- Isik S, ym. Serum transforming growth factor-beta levels in patients with vitamin D deficiency. *Eur J Intern Med* 2012; 23(1): 93–7.
- Ito I, ym. A nonclassical vitamin D receptor pathway suppresses renal fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123(11): 4579–94.
- Kaludjerovic J, Vieth R. Relationship between vitamin D during perinatal development and health. *J Midwifery Womens Health* 2010; 55(6): 550–60.
- Karatekin G, ym. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(4): 473–7.
- Khaw KT, ym. Serum 25-hydroxyvitamin D, mortality, and incident cardiovascular disease, respiratory disease, cancers, and fractures: a 13-y prospective population study. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(5): 1361–70.
- Littlejohns TJ, ym. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83(10): 920–8.
- Marjamäki L, ym. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia* 2010; 53(8): 1599–607.
- MacLaughlin JA, ym. Cultured psoriatic fibroblasts from involved and uninvolved sites have a partial but not absolute resistance to the proliferation-inhibition activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USAmerica* 1985; 82(16), 5409–12.
- Munger KL, ym. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23): 2832–8.
- Nobili V, Reif S. Vitamin D and liver fibrosis: let's start soon before it's too late. *Gut* 2014 (julkaistu verkossa 28.8.2014).
- Nobili, ym. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4): 547–53.
- Nolan KA, ym. Paricalcitol protects against TGF-β1-induced fibrotic responses in hypoxia and stabilises HIF-α in renal epithelia. *Exp Cell Res* 2014 (julkaistu verkossa 5.8.2014).
- Okita H, ym. Polymorphism of the vitamin D(3) receptor in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2002; 294(4): 159–62.
- Picotto G, ym. Molecular aspects of vitamin D anticancer activity. *Cancer Invest* 2012; 30(8): 60414.
- Prabhala A, ym. Severe myopathy associated with vitamin D deficiency in Western New York. *Arch Intern Med* 2000; 160(8): 1199–203.
- Ramagopalan SV, ym. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 70(6): 881–6.
- Say B, Berkel I. Idiopathic myelofibrosis in an infant. *J Pediatr* 1964; 64: 580–5.
- Science M, ym. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2013; 57(3): 392–7.
- Simpson S Jr, ym. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(10): 1132–41.
- Smolders J, ym. Efficacy of vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon β-1a: a Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci* 2011; 311(1–2): 44–9.
- Stéphan JL, ym. Myelofibrosis: an unusual presentation of vitamin D-deficient rickets. *Eur J Pediatr* 1999; 158(10): 828–9.
- Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(22): 3056–62.
- Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65(5 Pt 2): 106R–113R.
- Werner de Castro GR, ym. Resolution of adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment. *Rheumatol Int* 2012; 32(5): 1313–6.
- Yetgin S, ym. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr* 1989; 114(2): 213–7.
- Zerr P, ym. Vitamin D receptor regulates TGF-β signalling in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2014 (julkaistu verkossa 21.1.2014).
- Zhu K, ym. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29(5): 1088–95.
-