

D-VITAMIINI TYYPIN 1 DIABETEKSEN PATOGENEESISSÄ
Lääketieteellinen tiedekunta

Koivisto, Oona
Syventävien opintojen tutkielma
OYS Lastenklänikka
Oulun yliopisto
Tammikuu 2016
Ohjaaja: Veijola, Riitta

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Koivisto, Oona

D-vitamiini tyypin 1 diabeteksen patogeneesissä

Syventävien opintojen tutkielma

29 sivua, 4 liitettä (4 sivua)

Tutkielmassa tarkasteltiin D-vitamiinin yhteyttä tyypin 1 diabeteksen patogeneesiin. On esitetty, että D-vitamiini voisi vaikuttaa estävästi tyypin 1 diabeteksen kehitykseen. D-vitamiinin saantimäärällä tai valmisteella saattaa myös olla merkitystä. Kirjallisuuskatsausta varten kerättiin laaja kokoelma viimeisiltä vuosikymmeniltä julkaisuja, jotka käsittelevät tutkimuskysymyksen aihepiiriä. Julkaisut kerättiin PubMed tietokannasta. Tutkimukset rajattiin tarkasti systemaattista ja kuvailevaa kirjallisuuskatsauksen metodologiaa käyttäen. Finkin mallilla systemaattista osaa prosessoitiin vaiheittain.

Tutkielmassa perehdytään 18:aan tutkimukseen, joista suurin osa on kohortti- ja tapaus-verrokkitutkimuksia ja loput interventio- ja poikkileikkaustutkimuksia. Tutkimusten perusteella on mahdollista, että D-vitamiini vaikuttaa ehkäisevästi tyypin 1 diabeteksen kehitykseen ja, että D-vitamiinin saantimäärällä ja -muodolla on merkitystä. Maailmanlaajuisesti auringonvalosta saatu D-vitamiini ei näyttäisi riittävän suositeltujen D-vitamiinivarastojen ylläpitoon. Kalanmaksaöljy voisi olla jopa parempi D-vitamiinin lähde kuin puhdas D-vitamiini. Useat tahot haluaisivat nostaa D-vitamiinin suositeltuja pitoisuuksien viitevälejä, sillä näyttää siltä, että nykyisiä suosituksia suurempi D-vitamiinin saanti kehittäisi paremman suojaavan vaikutuksen tyypin 1 diabetesta vastaan.

Avainsanat: D-vitamiini, lisäravinteet, patogeneesi, tyypin 1 diabetes

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | JOHDANTO..... | 1 |
| 1.1. | Tutkimuksen tausta | 1 |
| 1.2. | Tutkimuksen tavoite | 1 |
| 2. | TAUSTA | 2 |
| 2.1. | Tyypin 1 diabetes..... | 2 |
| 2.2. | D-vitamiini..... | 4 |
| 2.3. | Tyypin 1 diabeteksen ja D-vitamiinin yhteys | 7 |
| 2.3.1. | Immunitetti tyypin 1 diabeteksessa..... | 7 |
| 2.3.2. | D-vitamiini immuunijärjestelmän osana | 8 |
| 2.3.3. | D-vitamiinin vaikutus luonnollisessa immunitetissa | 8 |
| 2.3.4. | D-vitamiinin vaikutus hankitussa immunitetissa..... | 9 |
| 2.3.5. | D-vitamiinia sitova proteiini (DBP) | 10 |
| 2.3.6. | D-vitamiinireseptori (VDR) | 10 |
| 2.3.7. | D-vitamiinin vaikutus haimassa ja insuliinin kohdekudoksissa | 11 |
| 2.3.8. | D-vitamiinin vaikutus insuliinin eritykseen | 11 |
| 3. | MENETELMÄT..... | 12 |
| 4. | AINEISTO..... | 13 |
| 5. | TULOKSET | 15 |
| 5.1. | Tapaus-verrokkitutkimukset | 15 |
| 5.2. | Kohorttitutkimukset | 16 |
| 5.3. | Kirjallisuuskatsauksen muut tutkimukset | 18 |
| 6. | PÄÄTELMÄT | 19 |
| 6.1. | Mittaustapa..... | 19 |
| 6.1.1. | Seerumin kalsidiolin pitoisuus | 19 |

| | | |
|--------|--|----|
| 6.1.2. | Annetun D-vitamiinin määrä | 19 |
| 6.1.3. | Auringonvalo | 22 |
| 6.2. | Kalanmaksaöljy vai puhdas D-vitamiini? | 24 |
| 6.3. | D-vitamiinin ja tyypin 1 diabeteksen vaikutuksia immuunijärjestelmään..... | 24 |
| 6.4. | Geenien vaikutus..... | 26 |
| 6.5. | Eläinkokeissa tehdyt havainnot | 26 |
| 6.6. | Tutkimuksessa käytettyjen tutkimusten vahvuuksia ja heikkouksia | 27 |
| 6.7. | Jatkotutkimukset | 27 |
| 7. | YHTEENVETO | 28 |
| | LÄHDELUETTELO | 30 |

LIITTEET

Liite 1. Taulukossa esitellään tapaus-verrokkitutkimukset, tekijät ja tutkimusten sisältö

Liite 2. Taulukossa esitellään kohorttitutkimukset, tekijät ja tutkimusten sisältö

Liite 3. Taulukossa esitellään poikkileikkaustutkimukset, tekijät ja tutkimusten sisältö

Liite 4. Taulukossa esitellään interventiotutkimukset, tekijät ja tutkimusten sisältö

1. JOHDANTO

1.1. Tutkimuksen tausta

Tyypin 1 diabetes on autoimmuunisairaus, jonka patogeneesi on edelleen epäselvä. Sekä perimän että ulkoisten tekijöiden katsotaan vaikuttavan sairauden puhkeamiseen. Tyypin 1 diabetes on hyvin yleinen Suomessa ja se yleistyy jatkuvasti. Hoitona on elinikäinen insuliinikorvaushoito, joka on kallista ja aiheuttaa merkittävän rasitteen potilaalle. Riittämätön hoito aiheuttaa huomattavan riskin mikro- ja makrovaskulaarisairauksien kehittymiseen, ja niiden hoito on vielä paljon kalliimpaa ja edelleen rasittaa potilasta. Suomessa tyypin 1 diabeteksen hoito on lähes kokonaan valtion avustamaa. Parantavaa hoitoa ei ole, joten tutkimus sairauden patogeneesin selvittämiseksi on hyvin tärkeää. Yhteiskunnallisesti ja tieteellisenä tutkimuksena olisi erittäin merkittävää ymmärtää sairauden yleisyyden syyt juuri Suomessa ja tutkia tyypin 1 diabeteksen kehittymisen syitä, jolloin niihin voitaisiin puuttua ja siten parantaa yleistä hyvinvointia ja vähentää sairastavuutta. Läpimurto tyypin 1 diabeteksen patogeneesissä johtaisi siis mitä todennäköisimmin ennaltaehkäisevien hoitojen kehittämiseen ja parempaan hoitoon.

1.2. Tutkimuksen tavoite

Pohjoisella pallonpuoliskolla varsinkin talviaikaan saadaan vähän auringonvaloa, Pohjois-Suomessa jopa vain kaksi tuntia joulukuun päivinä. Auringonsäteilyllä on merkitystä D-vitamiinin synteesissä iholla. Kesäkuussa Suomessa auringonvaloa riittää jopa 23 tuntia päivässä, mutta silti ihon oma D-vitamiinin tuotto on alhaisempaa kuin pienemmillä leveysasteilla elävillä ihmisillä (Hyppönen ym. 2001). D-vitamiinia saadaan auringonvalon lisäksi ruuasta sekä jatkuvasti yleistyneempänä tapana lisäravinteista. Tyypin 1 diabetes on hyvin yleinen varsinkin Suomessa, joten uskotaan, että pohjoisen sijaintinsa ja vähäisen auringonvalon vuoksi D-vitamiinin puutteella olisi yhteys tyypin 1 diabeteksen suuren ilmaantumisen kanssa. Tästä koostuu ensimmäinen tutkimuskysymys.

1. Onko D-vitamiinin vähäisellä saannilla ja tyypin 1 diabeteksen patogeneesillä yhteys?

2000-luvulla aihetta on alettu käsitellä enemmän, mutta tulokset ovat ristiriitaisia. Suuria tutkimuksia on tehty muun muassa Yhdysvalloissa (Gorham ym. 2012), Norjassa (Stene ym. 2003), Ruotsissa (Brekke & Ludvigsson 2007) ja Suomessa (Hyppönen ym. 2001). Näissä

tutkimuksissa on tutkittu D-vitamiinilisän ja seerumin D-vitamiinipitoisuuden merkitystä tyypin 1 diabeteksen patogeneesissä. Eri tutkimuksissa D-vitamiinin annosmuoto ja annoskoko ovat vaihdelleen paljon. Liian suuri määrä D-vitamiinia on jopa myrkyllistä ja liian pieni määrä altistaa mm. riisitaudille (Hyppönen ym. 2001). Annoskoon lisäksi annosmuotoa on tutkittu. Norjalaisessa tutkimuksessa (Stene ym. 2003) D-vitamiinilisä saatiin siellä paljon käytetystä turskakalan maksasta valmistetusta kalanmaksaöljystä, joten lisäravinneannoksessa on mukana myös rasvahappoja ja muita vitamiineja. Tästä koostuu toinen tutkimuskysymys.

2. Onko saatavan D-vitamiinilisän määrällä ja muodolla merkitystä?

Tämän tutkimuksen aiheena on siis tyypin 1 diabetes eli autoimmuunisairaus, joka puhkeaa tyypillisesti alle 20-vuotiaana. Rajaamme pois tyypin 2 diabeteksen, joka kehittyy yleensä vasta myöhemmin aikuisena. Tyypin 2 diabetes on yhteydessä elintapoihin ja taustalla on insuliiniresistenssi ja hyperinsulinemia sekä vähitellen hiipuva insuliinituotanto. Kirjallisuuskatsaus on pyritty rajaamaan ihmisillä tehtyihin tutkimuksiin, mutta katsauksessa hyödynnetään myös eläintutkimuksia. Katsauksessa käsitellään pääasiassa D-vitamiinin yhteyttä tyypin 1 diabeteksen patogeneesiin ja sairauden puhkeamiseen. Tutkimusaineisto on kerätty pääasiassa englanninkielisistä julkaisuista.

2. TAUSTA

2.1. Tyypin 1 diabetes

Tyypin 1 diabetes (T1D) on sokeriaineenvaihdunnan sairautena tunnettu krooninen autoimmuunisairaus, jossa insuliinia tuottavat haiman β -solut tuhoutuvat. Se mikä aiheuttaa insuliinia erittävien haiman solujen tuhon ja tyypin 1 diabeteksen on edelleen epäselvää. Tiedetään kuitenkin, että geenit, ympäristö ja epidemiologiset riskitekijät vaikuttavat yhdessä sairauden kehitykseen. β -solujen tuhoutumisessa immunologinen järjestelmä eli sytokiinit, T-solut sekä makrofagit ovat tässä osallisina (Casteels ym. 1998). Sairaus vaikuttaa elämänlaatuun, saattaa aiheuttaa lisäsairauksia ja lisätä kuolleisuutta.

Diagnoosivaiheessa tyypillisenä löydöksenä on korkea verensokeri ja siitä aiheutuu oireita, kuten tihentynyt virtsauksen tarve, painon putoaminen ja kasvanut janon tunne (Eiselein ym. 2004). The World Health Organization (WHO) on julkaissut vuodesta 1965 alkaen ohjeet diabeteksen määrittelyyn ja diagnosointiin. Uusimpien suositusten mukaan diabeteksen

diagnostiikassa paastoglukoosi on ≥ 7.0 mmol/l (126mg/dl) tai kahden tunnin kuluttua 75g glukoosikuormituksen jälkeen plasman glukoosipitoisuus ≥ 11.1 mmol/l (200mg/dl) (WHO/IDF 2006).

Tyypin 1 diabetesta hoidetaan päivittäisillä insuliinipistoksilla, jotka annostellaan insuliinikynän, pumpun tai ruiskun avulla. Tämän lisäksi hyvä hoitotasapaino pyritään saavuttamaan päivittäisen omahoidon, kuten verensokerin mittaamisen, terveellisen ruokavalion ja elintapojen sekä liikunnan avulla (Steineck ym. 2015). Huonossa hoitotasapainossa diabetes voi aiheuttaa mikro- ja makrovaskulaarisia vaurioita, diabeettista retinopatiaa ja nefropatiaa, jalkaongelmia, ääreishermostovaurioita ja sydänsairauksia (Eiselein ym. 2004).

Tyypin 1 diabetes on hyvin yleinen sairaus, mutta eri populaatioiden välillä on paljon vaihtelua ilmaantuvuudessa (Soltesz ym. 2007). Kiinassa ja Venezuelassa uusien tautitapausten ilmaantuminen on harvinaisinta ja Suomessa yleisintä. Venezuelassa ilmaantuvuus on 0,5 sairasta 100 000 ihmistä kohti vuodessa ja Suomen ilmaantuvuus on noin 60/100000/vuosi (Soltesz ym. 2007). Yhdysvalloissa tyypin 1 diabeetikkoja on noin 1,5 miljoonaa, joten se on mm. lapsuusiän toiseksi yleisin pitkäaikaissairaus heti astman jälkeen (Eiselein ym. 2004). Suurimmassa osassa populaatioista tyttöjen ja poikien sairastuvuus on yhtäläistä (Soltesz ym. 2007). Yleisesti esiintyvyys kasvaa iän myötä, mutta mm. Suomessa aikaisemmin esiintynyt ilmaantuvuushuippu murrosikäisillä on tasaantunut ja uusia tapauksia ilmaantuu nykyisin tasaisesti läpi lapsuusiän (Soltesz ym. 2007). Vaikka Suomessa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on viimeisinä vuosikymmeninä kasvanut kaikissa ikäluokissa, 0-4-vuotiaiden ilmaantuvuus on kasvanut eniten, peräti 4,7% joka vuosi (Harjutsalo 2008). Nykyään Suomessa pienillä lapsilla tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus tyttöjen ja poikien välillä on yhtäläistä, mutta 13-vuotiaana poikien ilmaantuvuus kasvaa merkittävästi (suhteessa 1:7) (Harjutsalo 2008). Murrosiän jälkeen uusien tapausten ilmaantuminen laskee naisilla, mutta pysyy suhteellisen korkeana nuorilla aikuisilla miehillä yli 30-vuotiaaksi saakka (Soltesz ym. 2007).

Yleinen oletus on, että kaikilla ihmisillä olisi runsas β -soluvarasto haimassa elämän alkuvaiheessa ja tuntemattoman ympäristötekijän takia alkaa prosessi, jossa antigeeneja esittelevät solut (APC) ilmaantuvat haimaan ja kohtaavat kehon omia antigeeneja, joita vaurioituneet β -solut tuottavat (Atkinson ym. 2015). Tätä seuraa antigeenien kuljetus haiman imusolmukkeisiin, joissa myöhemmin ne esitellään T-soluille, jotka aktivoituvat (Atkinson ym. 2015). β -soluspesifiset T-auttajasolut ja T-säätelijäsolut ovat mukana tulehdusprosessissa

(Atkinson ym. 2015). Kun 85–90% haiman β -soluista on tuhoutunut, alkavat sairauden oireet (Atkinson ym. 2015). Edelleen yksilöllisellä nopeudella etenevässä autoimmuuniprosessissa β -solut tuhoutuvat jopa kokonaan (Atkinson ym. 2015). Prekliinisessä vaiheessa verenkierrossa on mitattavissa autovasta-aineita, jotka kohdistuvat β -solujen omia proteiineja vastaan (Knip 2004; Frederiksen ym. 2013). Nämä autovasta-aineet edeltävät tyypin 1 diabeteksen kliinistä diagnoosia (Knip 2004; Frederiksen ym. 2013).

Efektor- ja säätelykomponenttien merkitystä tyypin 1 diabeteksen patogeenisissä on tutkittu laajasti. Viimeaikoina immuunivasteessa on selvitetty mm. dieetin, mikrobiomien, epigeneettisten muutosten ja mikrobipatogeenien osuutta (Frederiksen ym. 2013; Stankov ym. 2013; Richardson ym. 2013; Crume ym. 2014; de Goffau ym. 2014). Nämä tekijät erikseen ja yhdessä vaikuttavat selvästi immuunivasteeseen ja voisivat näin liittyä tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen. Epidemiologian menetelmistä onkin tullut yleisesti käytettyjä metodeja taudin riskitekijöitä selvittämissä tutkimuksissa (Soltesz ym. 2007).

Tärkeimmät tyypin 1 diabetekselle altistavat geenit ovat kudosanogeneja koodaavat monimuotoiset HLA -geenit ja erityisesti alleelit luokan II HLA -geeneissä sekä lisäksi joukko HLA -alueen ulkopuolisia geenejä (Jahromi & Eisenbarth 2007). On mahdollista käyttää geneettisiä menetelmiä ja autovasta-ainemäärytyksiä ennustamaan sairauden riskiä (Jahromi & Eisenbarth 2007). Kansanterveydellisesti diabetesriskin seulonnasta ei silti vielä ole hyötyä, sillä turvallista ja tehokasta ennaltaehkäisevää hoitoa ei ole saatavilla (Harris 2005). Ihmisillä on eritasoinen riski sairastua ja noin kolmasosalla sairastuneista ei ole tärkeintä alttiuseeniä, joten sairauden patogeenisin tutkiminen on hankalaa (Atkinson ym. 2015). Noin 20% suomalaisesta väestöstä kantaa HLA -geenien välittämää perinnöllistä diabetesalttiutta, mutta silti vain 1–2% väestöstä sairastuu tyypin 1 diabetekseen (Knip 2004). Vain 10–15%:lla juuri diagnosoiduista potilaista on positiivinen sukuhistoria tyypin 1 diabeteksen suhteen (Stankov ym. 2013).

2.2. D-vitamiini

D-vitamiini on sekosteroidi hormoni, joka muistuttaa muita tumassa vaikuttavia hormoneja, kuten gluko- ja mineralokortikoideja sekä kilpirauhashormoneja. Se on rasvaliukoinen vitamiini, joten se kertyy suurina määrinä elimistöön. Sitä saadaan ruuasta sekä auringonsäteilyn vaikutuksesta ihon omalla synteessillä. D-vitamiinia esiintyy eri muodoissa; D₁, D₂ (ergokalsiferoli C₂₈H₄₄O), jota saadaan kasvikunnan tuotteista sekä D₃ (kolekalsiferoli

C₂₇H₄₄O), D₄ ja D₅. Kolekalsiferoli on näistä tärkein ja sitä saadaan runsaasti mm. kala- ja maitotuotteista sekä margariinista ja ihon omassa. Auringon ultraviolettisäteily (UVB -säteily) laukaisee kolekalsiferolin synteesin ihossa, siihen varastoituvasta 7-dehydrokolesterolista. Ihon synteesi riippuu säteilyn intensiteetistä, auringolle altistumisajasta, vuorokauden ajasta, maantieteellisestä sijainnista, pilvipeitteen paksuudesta, ilmansaasteista, altistuvan ihon pinta-alasta, ihonsävystä, iästä, painoindeksistä ja oman rasvan määrästä (Wranicz & Szostak-Węgierek 2014). Synteesin jälkeen D-vitamiinin varastomuoto kehossa on kalsidioli (25-OH-D₃-vitamiini), jota muodostuu maksassa 25-hydroksylaation jälkeen kolekalsiferolista (Paakkari 2013). (Wranicz & Szostak-Węgierek 2014)

D-vitamiinin tunnetuin tehtävä on ylläpitää fosforin ja kalsiumin homeostasiaa ja edistää luun mineralisaatiota. Olipa D-vitamiini endogeenisesti syntetisoitu tai nautittu suun kautta, se sitoutuu sitä sitovaan proteiiniin (DBP), joka kuljettaa sen maksaan muunnettavaksi varastomuotoon kalsidioliksi (Pittas ym. 2010). Kalsidioli on biologisesti inaktiivinen. Lisäkilpirauhashormonin vaikutuksen alaisena se muunnetaan pääasiassa munuaisissa aktiiviseksi metaboliitiksi, kalsitrioliksi eli 1,25-hydroksivitamiini-D:ksi (1,25[OH]₂D) CYP27B1 entsyymien avulla (Pittas ym. 2010).

Useimmat D-vitamiinin biologiset vaikutukset välittyvät D-vitamiinin reseptorin (VDR) avulla, joka sijaitsee tumassa (Evans 1988). VDR on yksi yhdentoista tumareseptoriperheen jäsenestä, jotka toimivat kuin klassiset hormonitoiminnan reseptorit (Carlberg & Dunlop 2006). VDR on D-vitamiinireseptorigeenin koodaama ja se toimii kuin transkriptiotekijä, joka aktivoituu ligandin, tässä tapauksessa kalsitriolin vaikutuksesta (Mcdonnell ym. 1987). Kalsitriolin sitouduttua reseptoriin, VDR muodostaa heterodimeerin retinoidi-X reseptorin (RXR) kanssa (Carlberg & Dunlop 2006). Heterodimeeri liittyy hormoniresponsiiviseen elementtiin (VDREs) DNA:ssa ja vaikuttaa geenien ilmenemiseen tuoton inhiboimisen tai indusoinnin kautta (Carlberg & Dunlop 2006). Lisäksi VDR osallistuu mikro-DNA -välitteisten transkriptiomekanismien säätelyyn (Carlberg & Dunlop 2006). Kalsitrioli vaikuttaa tumareseptorinsa kautta immunitettiin, mineraalihomeostaasiin ja luuston eheyteen estäen mm. osteoporoosia ja riisitautia sekä häiriöitä immuunijärjestelmässä. Näiden lisäksi se kontrolloi kasvua ja erilaistumista normaaleissa kudoksissa sekä maligneissa soluissa, jotka ovat peräisin prostatasta, rinnasta ja luusta (Carlberg & Dunlop 2006). VDR -geeni sijaitsee kromosomissa 12 ja siitä on viime vuosina löytynyt paljon polymorfismia, jonka vaikutukset ovat vielä huonosti ymmärrettyjä (Bodoki ym. 2015). Mikäli D-vitamiinin

tumareseptorivälitteinen vaikutus ei välittyisi vääränlaisen reseptorirakenteen vuoksi, saattaisi immuunijärjestelmähäiriöiden kuten tyypin 1 diabeteksen riski kasvaa.

D-vitamiinin pitoisuuksia määritellään seerumin kalsidiolin (25-OH-D₃) avulla, sillä se on pääasiallinen D-vitamiinin kiertävä muoto ja hyvä mittari kertomaan D-vitamiinin saannin riittävydestä (Holick 2006). D-vitamiinin viitearvot ja tavoitetasot vaihtelevat paljon riippuen käytetystä tietolähteestä ja määrittämenetelmästä. Suomalainen osteoporoosin Käypä hoitosuosituksen mukainen 25-OH-D₃-vitamiinin eli kalsidiolin pitoisuuden tulkinta on seuraava: alle 25nmol/l on vakava puutos, alle 50nmol/l määritellään puutosrajaksi ja 50–75nmol/l on katsottu riittäväksi pitoisuudeksi (Paakkari 2013). Suomalaisten väestötöksessä seerumin kalsidiolin pitoisuus oli keskimäärin 45nmol/l (Paakkari 2013). Kalsidiolin pitoisuus 75–120nmol/l on osteoporoosipotilaiden tavoitepitoisuus ja toisaalta myrkyllisyysrajan määrittävä pitoisuus on 375 nmol/l (Paakkari 2013). The US Institute of Medicine (IOM) (Ross ym. 2010) sekä World Health Organization (WHO) suosittelee, että yli 50nmol/l kalsidiolia on suurimmalle osalle ihmisistä riittävä pitoisuus ja 30–50nmol/l luokitellaan riittämättömäksi D-vitamiinin pitoisuudeksi. IOM:n mukaan puuteraja on 30nmol/l ja WHO suosittelee sen olevan 25nmol/l. The Endocrine Society Task Force (Holick & Binkley 2015) puolestaan pitää IOM:n suosituksia aivan liian alhaisina ja suosittelisi D-vitamiinin riittävää saantia kuvaavan kynnyksarvon korottamista pitoisuuteen 75nmol/l. D-vitamiinin annoksen määrittämisessä tulee ottaa huomioon yksilöllinen tarve, kuten talvikauden vaikutus, painoindeksi, ikä ja auringonvalon saanti, johon vaikuttaa ihon väri, pukeutuminen ja ulkoilu.

Suurina annoksina D-vitamiini on myrkyllistä. Liian suureen D-vitamiiniannokseen liittyy hyperkalsemian vaara (Alshahrani & Aljohani 2013). Varhaisimmat oireet myrkytyksessä esiintyvät ruuansulatuskanavan kautta mm. pahoinvointina ja ripulina. Liiallinen auringonpaiste ei aiheuta D-vitamiinimyrkytystä, sillä liika auringonvalo heikentää ylimääräisen D-vitamiinin synteesiä (Alshahrani & Aljohani 2013). Auringonpaisteen vuoksi korkein mitattu yksittäinen seerumin kalsidiolipitoisuus on ollut Puerto Ricolaisella viljelijällä 225nmol/l. Yleensä suuren pitoisuuden syynä on vitamiinien liika-annostelu (Alshahrani & Aljohani 2013).

D-vitamiinin mittayksikkönä käytetään mikrogrammaa (µg) sekä kansainvälistä yksikköä 10µg = 400IU (International Unit). On tutkittu, että kesällä auringon UV-säteily tuottaa noin 15 minuutin kokovartaloaltistuksessa vaaleaihoisilla jopa 250µg D-vitamiinia (Paakkari 2013). On katsottu, että D-vitamiinilisä on hyödyllistä ja turvallista vain ihmisille, joilla biologinen

pitoisuus on optimaalista pitoisuutta pienempi (Hyppönen ym. 2001). Keskimääräinen riittävä saanti imeväisellä olisi The US Institute of Medicine (IOM) mukaan 10µg/vrk eli 400IU aina 12kk ikään saakka, jonka jälkeen arvioitu keskimääräinen saantivaatimus kaikissa ikäluokissa olisi vähintään 10µg/vrk ja enintään 100µg/vrk (Ross ym. 2010). Valtion ravitsemusneuvottelukunta suosittelee varsinkin pimeinä vuodenaikoina päivittäiseksi D-vitamiinin saantisuosituksiksi Suomessa 10–20µg/vrk riippuen iästä, ulkoilemisesta ja terveydentilasta (Kansanterveyslaitos 2008). Vanhuksille, pienille lapsille ja raskaana oleville suositetaan jopa ympärivuotista D-vitamiinivalmisteiden käyttöä. Lääketieteen instituutin elintarvike- ja ravitsemusohjelman hallituksen mukaan parempia tuloksia yleisessä terveydessä saataisiin, jos seerumin kalsidiolitasot olisivat yli 75nmol/l ja tämä haluttu taso voitaisiin saavuttaa 25µg:n suuruisella D-vitamiinin päiväannoksella (Pittas ym. 2010). Kansanterveyslaitoksen tekemän Finravinto – tutkimuksen mukaan D-vitamiinin saanti on suomalaisilla naisilla keskimäärin 5,2µg/vrk ja miehillä 7,1µg/vrk, mikä jää paljon alle suosituksen (Kansanterveyslaitos 2008). Viime vuosina suomalaisten D-vitamiinin saanti lisäravinteina on noussut valistuksen ansiosta.

Useissa tutkimuksissa on todettu D-vitamiinin vähäisen saannin liittyvän moniin syöpiin, tulehdustiloihin, autoimmuunisairauksiin sekä sydän- ja verisuonitauteihin (Wang & Pencina 2008; Wranicz & Szostak-Węgierek 2014). Monissa maissa onkin lakisääteisesti velvollisuus lisätä D-vitamiinia elintarvikkeisiin puutteen estämiseksi. Tällaisia elintarvikkeita valmistetaan myös kohdennetusti riskiryhmille, kuten vastasyntyneille ja vanhuksille (Wranicz & Szostak-Węgierek 2014).

2.3. Tyypin 1 diabeteksen ja D-vitamiinin yhteys

2.3.1. Immunitetti tyypin 1 diabeteksessa

Immuunijärjestelmä toimii kehon kannalta edullisella tavalla, kun se ei ole ylivireinen tai toimi liian hitaasti tai väärällä tavalla. Jos immuunijärjestelmä ei toimi tasapainoisesti, riski tulehduksellisiin sairauksiin kasvaa. Allergia tai autoimmunitetti, kuten tyypin 1 diabetes saattaa puhjeta, jos immuunijärjestelmä toimii liian tehokkaasti. Autoimmuunisairauksien katsotaan johtuvan poikkeavasta antigeenitunnistuksesta, mikä johtaa autoreaktiiviseksi muuttuneiden immuunisolujen hyökkäykseen omia kudoksia vastaan (Bock ym. 2011). Tyypin 1 diabetes on krooninen autoimmuunisairaus, joka johtuu T-soluvälitteisestä insuliinia

tuottavien β -solujen tuhosta (Holick 2008). Sairauden diagnoosia edeltää oireeton prekliininen vaihe, jonka pituus vaihtelee paljon.

Prekliinisen vaiheen merkkinä verenkierrosta löytyy autovasta-aineita haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen antigeeneja, kuten glutamaattidekarboksylaasia (GAD), insuliinia ja proteiiniityrosiinifosfataasiperheen IA-2 saarekeantigeenia vastaan (Harris 2005). Kaikki henkilöt, joilla autovasta-aineita esiintyy, eivät kuitenkaan sairastu (Harris 2005). Suuret pitoisuudet yhtä tai etenkin useampaa autovasta-ainetta ennustavat sairastumista. Tyypin 1 diabeteksen kehittyessä, antigeeneja esittelevät solut (APC), kuten dendriittisolut ja makrofagit esittelevät haiman saarekkeiden antigeeneja T-soluille, infiltroituvat haiman saarekesoluihin ja indusoivat sytotoksisen T-soluvasteen (Benoist & Mathis 1997; Wolden-Kirk ym. 2011). Immuunivaste laajenee vähitellen ja autovasta-aineita alkaa syntyä antigeenimolekyylin monia eri epitoppeja ja uusia autoantigeeneja vastaan. Ilmiöstä käytetään nimitystä antigen spreading. D-vitamiini ja sen analogit voivat inhiboida spontaanisti T-soluja (Luong ym. 2005) ja neutralisoida immuunisolujen infiltraatiota (Wolden-Kirk ym. 2011).

2.3.2. D-vitamiini immuunijärjestelmän osana

D-vitamiini vaikuttaa sekä hankittuun (T- ja B-lymfosyytit) että synnynnäiseen (makrofagit ja dendriittisolut) immunitettiin (Badenhoop ym. 2012). D-vitamiinivaikutuksen avulla vältetään siis infektioita ja ylläpidetään antineoplastista koskemattomuutta (Badenhoop ym. 2012). On arvioitu, että kalsitrioli vaikuttaa yli 200:een geeniin (Holick 2008). Nämä geenit kontrolloivat solujen proliferaatiota, erilaistumista ja apoptoosia sekä insuliinin ja reniinin tuotantoa (Holick 2008). Suurin osa kehon kudoksista ja soluista, kuten monosyytit, makrofagit, dendriittisolut, neutrofiilit, aktivoitunut CD4+ ja CD8+ T-lymfosyytit ja aktivoitunut B-lymfosyytit sisältävät reseptoreita juuri kalsitriolille (Holick 2008).

2.3.3. D-vitamiinin vaikutus luonnollisessa immunitetissa

D-vitamiinin vaikutuksia on opittu ymmärtämään jatkuvasti enemmän niin endokriinisen, parakriinisen kuin autokriinisen säätelyn kautta. Suurin osa soluista ilmentää D-vitamiinireseptoria ja monet solut myös aktivoivat D-vitamiinin metaboliitteja paikallisesti (Badenhoop ym. 2012). Tällaisia soluja ovat mm. makrofagit, monosyytit, dendriittisolut, keratinosyytit ja proksimaalisen tubuluksen solut munuaisissa (Badenhoop ym. 2012). D-vitamiinin vaikutusreiteiltä saattaisi löytyä terapeutisia mahdollisuuksia immuunivälitteisiin häiriöihin, kuten tyypin 1 diabetekseen (Hewison 2012).

Kalsitriolin on havaittu suojaavan tartunnoilta mm. edistämällä monosyyttien erilaistumista makrofageiksi (Griffin ym. 2003) ja parantavan niiden kemotaktista kapasiteettia ja fagosytoosia (Wolden-Kirk ym. 2011; Martineau ym. 2015). Toisaalta tutkimukset ovat osoittaneet myös, että kalsitriolilla olisi ennaltaehkäiseviä ominaisuuksia autoimmunitietin kehittymistä vastaan, sillä D-vitamiinin on todettu vähentävän merkittävästi luokan II MHC molekyylien ilmentämistä (Wolden-Kirk ym. 2011).

2.3.4. D-vitamiinin vaikutus hankitussa immunitetissa

D-vitamiini saa syöjäsolut tuottamaan bakteereja tuhoavia entsyymejä ja se aktivoi vasta-aineiden eritystä B-soluista (Prietl ym. 2013). On havaittu, että kalsitrioli voi kuitenkin myös indusoida B-solujen apoptoosia ja näin B-solujen proliferaatio, plasmasolujen erilaistuminen, immunoglobuliinien E ja M erityks sekä B-solujen tuotto olisivat vaarassa (Chen ym. 2015). D-vitamiini vaikuttaa myös T-lymfosyyttien erilaistumisessa tappaja-, auttaja- tai muistisoluksi, jotka ovat keskeisiä immuunivasteen ohjauksessa ja autoreaktiivisuuden kehityksessä (Prietl ym. 2013).

Kalsitriolin on kuvattu ehkäisevän T-auttajasolujen lisääntymistä (Lemire ym. 1985) ja inhiboivan T-solujen sytokiineja, kuten interleukiini-6:a ja interleukiini-12:a sekä Toll-like-reseptoreja monosyyteissä (Banchereau & Steinman 1998; Baeke ym. 2010). Näiden lisäksi se säätelee Th9- ja Th22-solujen tuottamia sytokiineja interleukiini-9 ja interleukiini-22 sekä edistää tulehdussytokiinien tuotantoa Th2-soluissa (interleukiineja 3, 4, 5 ja 10) (Prietl ym. 2013). Th17 solut tuottavat interleukiini-17:a ja niiden inhibointi näyttää vaikuttavan suotuisasti autoimmuunisairauksien hoitoon NOD hiirillä (Prietl ym. 2013). Hiljattain on todettu, että interleukiini-17:n tuotannon tukahduttaminen transkriptiotasolla kalsitriolin avulla vaikuttaa myös interferoni- γ ja interleukiini-21 tasojen laskuun (Prietl ym. 2013).

D-vitamiinin on tutkittu vaikuttavan T-soluihin eri mekanismeilla: suoraan kalsitriolin vaikutuksesta hormonaalista reittiä, suoraan solunsisäisesti kalsidiolin konvertoituessa kalsitrioliksi, suoraan kalsitriolin parakriinisilla vaikutustavoilla sen jälkeen kun monosyytit ja dendriittisolut ovat konvertoineet kalsidiolin sekä epäsuorasti kun kalsitrioli on vaikuttanut paikallisten antigeeniä esittelevien solujen (APC) kautta antigeenien esittelyyn (Hewison 2012).

T-säätelijäsolut eli Treg-solut toimivat tukahduttaen muiden immuunisolujen proinflammatorisia vasteita ja pyrkivät estämään liioiteltuja autoimmuunivasteita (Prietl ym.

2013). Ne ovat potentiaalisesti D-vitamiinin indusoimia (Prietl ym. 2013). Bockin ym. (Bock ym. 2011) pilottitutkimuksessa ja myöhemmin satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa terveillä koehenkilöillä, Treg-solujen osuus ääreisverenkierrassa kasvoi merkittävästi kolekalsiferoliannosten jälkeen. Myös jo puhjenneen tyypin 1 diabeteksen lisähoitona annetun kolekalsiferolin myötä perifeeristen Treg-solujen osuus kasvoi hieman. Tätä voisi käyttää tulevaisuudessa turvallisena hoidon tukena autoimmuunisairauksia vastaan (Prietl ym. 2013).

2.3.5. D-vitamiinia sitova proteiini (DBP)

Verenkierrassa D-vitamiinin kalsidioli kulkee 99%:sti sitoutuneena, joko D-vitamiinia sitovaan proteiiniin (DBP) 80-90% tai albumiiniin 10–20%:sti (Badenhoop ym. 2012). D-vitamiinin aktiivinen muoto on kalsitrioli, jonka puoliintumisaika kehossa on 4-6 tuntia. D-vitamiinivarastoja arvioidaan yleensä kalsidiolin perusteella, sillä sen puoliintumisaika on 2-3 viikkoa (Badenhoop ym. 2012). DBP on välttämätön D-vitamiinin soluissa tapahtuvaa endosytoosia ja metaboliaa ajatellen (Nykjaer ym. 1999). D-vitamiinin aineenvaihduntaan vaikuttavat useat geenit ja niissä on perinnöllistä vaihtelua (Cooper ym. 2011). Geenien tehokkuus ja toiminta vaihtelee perimän mukaan vaikuttaen D-vitamiinin hyödyntämiskykyyn ja siten mahdollisesti myös tyypin 1 diabeteksen perinnölliseen tautialttiuteen (Cooper ym. 2011). Näitä genejä ovat mm. GC, CYP2R1 ja DHCR7 ja niiden polymorfismin on osoitettu liittyvän tyypin 1 diabetekseen Isossa-Britanniassa tehdyssä tapaus-verrokkitutkimuksessa (Cooper ym. 2011).

2.3.6. D-vitamiinireseptori (VDR)

D-vitamiini siirtyy soluihin D-vitamiinia sitovan proteiinin avulla, joissa se muutetaan entsyymien avulla metaboliiteiksi. 1 α -hydroksylaation jälkeen D-vitamiini sitoutuu tuman D-vitamiinireseptoriin (VDR), jossa se aktivoi kohdegeenien alueita säääten transkriptiota (Luong ym. 2005). Tietyt alleelien vaihtelut D-vitamiinireseptorissa voivat olla geneettinen riski tyypin 1 diabetekselle (Luong ym. 2005). Genomista D-vitamiinin vaikutusta pidettiin pitkään ainoana vaikutustapana, mutta on ilmennyt, että D-vitamiini voi vaikuttaa joihinkin soluihin käyttäen solukalvoa vaikutusreittinä ennen solunsisäistä signalointia mm. makrofageissa ja T-lymfosyyteissä. Monet solutyypit ilmentävät D-vitamiinireseptorin lisäksi 1 α -hydroksylaasientsyymiä (Badenhoop ym. 2012). 1 α -hydroksylaasi on CYP27B1 geenin koodaama ja mahdollistaa kudosspesifisesti aktiivisen kalsitriolin muodostumisen. Paikallisesti

säädelyjen autokriinisten ja parakriinisten reittien avulla D-vitamiinitoiminnan hienosäätely on mahdollista (Badenhoop ym. 2012).

Varhaisissa tutkimuksissa on selvitetty D-vitamiinin vaikutuksia hankitun immunitetin T- ja B -soluihin tuman D-vitamiinireseptorien (VDR) ja D-vitamiinin aktivoimien entsyymien avulla (Provvedini 1983). VDR:n aktiivisuus oli näiden solujen lepotilassa matalaa, mutta aktiivisina ja proliferaatiivisessa tilassa T- ja B-solujen VDR:n ilmentyminen kasvoi selvästi ja indusoi yli 500:n D-vitamiinille herkän geenin säätelyn, vaikuttaen edelleen T- ja B-solujen erilaistumiseen ja proliferaatioon (Lemire ym. 1985; Mahon ym. 2003; Chen ym. 2015). Kalsitriolin on myös havaittu inhiboivan haiman β -solujen kasvua D-vitamiinireseptorien säätelyn vuoksi, mikä viittaa vaihtoehtoisin mekanismeihin, joilla VDR-variantit saattavat muuttaa insuliinivasteita varhaisessa β -solujen erilaistumisessa (Luong ym. 2005).

2.3.7. D-vitamiinin vaikutus haimassa ja insuliinin kohdekudoksissa

D-vitamiinin rooli haiman β -solujen toiminnassa voi liittyä endokriiniseen tai eksokriiniseen järjestelmään. β -soluissa D-vitamiinin toiminta välittyy verenkierrassa kiertävän kalsitriolin sitoutumisesta β -solujen D-vitamiinireseptoriin. D-vitamiini voi suoraan parantaa perifeeristä insuliiniherkkyyttä stimuloimalla insuliinireseptorien ilmentymistä tai aktivoimalla peroksisomiproliferaattorin aktivoimaa reseptori δ :a (PPAR- δ), joka on tekijä rasvahappoaineenvaihdunnan säätelyssä luurankolihasissa ja rasvakudoksessa. D-vitamiini vaikuttaa myös insuliinin eritykseen ja herkyyteen epäsuorasti ekstrasellulaarisen kalsiumpitoisuuden avulla ja kulkemalla β -solujen solukalvon läpi. (Pittas A. G. & B. 2010)

2.3.8. D-vitamiinin vaikutus insuliinin eritykseen

Kalsitriolin on todettu parantavan sytokiinien heikentämää insuliinin eritystä ja vähentävän β -solutuhoa, mutta se ei ole osallisena uusien β -solujen tuotannossa (Wolden-Kirk ym. 2011). Tästä syystä kalsitriolilla saattaisi olla suurempi rooli sairauden puhkeamisen ennaltaehkäisyssä kuin sairauden parantamisessa. On raportoitu, että insuliinireseptorin (hIR) geenin promoottorissa olisi D-vitamiinille herkkiä elementtejä (VDRE), mikä voisi selittää insuliinigeenin transkriptionaalisen induktion kalsitriolin vaikutuksesta (Luong ym. 2005). Tämä paikka insuliinigeenissä voisi toimia välittäjänä D-vitamiinin ja insuliinin signalointireiteissä (Luong ym. 2005).

Useissa tutkimuksissa ihmisillä ja hiirillä on todettu D-vitamiinin vähäisen saannin aiheuttavan insuliinin erityksen vähenemistä, ja puolestaan kalsitriolin parantavan eritystä (Kumar ym. 1994). Haimasta on löydetty D-vitamiiniriippuvaisia kalsiumiin liittyviä proteiineja ja solulimareseptoreja kalsitriolille, jotka puolestaan kertovat D-vitamiinin endokriinisia ominaisuuksista (Luong ym. 2005). Hiirillä on todettu, että niin insuliinin kuin glukagonin erityks on riippuvaista plasman kalsiumpitoisuudesta ja kalsitriolin määrä vaikuttaa juuri insuliinin eritykseen (Luong ym. 2005). Koska hyperkalsemia on D-vitamiinihoidon vakavin sivuvaikutus, joka voi olla jopa tappava (Luong ym. 2005) olisi tarvetta kehittää ei-hyperkalsemia analogeja kalsitriolille. On myös raportoitu, että Calbinding-D28K eli kalsiumiin sitoutuva proteiini voisi toimia kalsiumin diffuusiosta suolessa ja munuaisissa. Tämän proteiinin tiedetään toimivan D-vitamiinin säätelyn alaisena näissä kudoksissa (Luong ym. 2005).

Eläinmalleissa on voitu ehkäistä ja lievittää tulehduksellisia sairauksia kalsitriolilla. Koe-eläimillä tutkimukset D-vitamiinin puutteesta tai D-vitamiinireseptorien huonosta toiminnasta ovat osoittaneet, että tulehdukset lisääntyvät, alttius tyypin 1 diabetekseen ja Crohnin tautiin lisääntyvät sekä T-solujen toiminta häiriintyy ja suoja bakteereja vastaan vähentyy (Bock ym. 2011). D-vitamiinin 1 α -hydroksylaasi (CYP1 α) on avainentsyymi sekä systeemisellä että kudostasolla kalsitriolia muodostavassa reaktiossa (Luong ym. 2005). NOD-hiirten (non-obese diabetic mice) makrofageissa CYP1 α :n ilmentymisen induktion on todettu olevan poikkeavaa (Overbergh ym. 2000).

3. MENETELMÄT

Tutkielma tehtiin kirjallisuuskatsauksena, jossa käytettiin systemaattista ja kuvailevaa metodologiaa. Kuvailevalla kirjallisuuskatsauksella saatiin rakennettua yleiskatsaus ilman tiukkoja sääntöjä, joten tutkimusaineistot olivat laajoja ja metodiset säännöt eivät rajanneet valintaa liian suppeaksi sekä tutkielmaan voitiin lisätä tutkimuksia vielä systemaattisen haun jälkeen. Kuvailevalla metodilla ilmiö voitiin kuvata laaja-alaisesti ja ilmiön ominaisuuksia voitiin luokitella paremmin. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus jaetaan usein kahteen orientaatioon; narratiiviseen ja integroivaan katsaukseen (Salminen 2011).

Narratiivisella metodilla kuvattiin aiheen kehityskulkua ja integroivaa katsausmallia käytettiin kuvaamaan tutkimusaihetta monipuolisesti. Menetelmät auttoivat kirjallisuuden kriittisessä

arvioinnissa ja synteessin tekemisessä. Integroivalla katsauksella on yhtymäkohtia systemaattiseen katsaukseen.

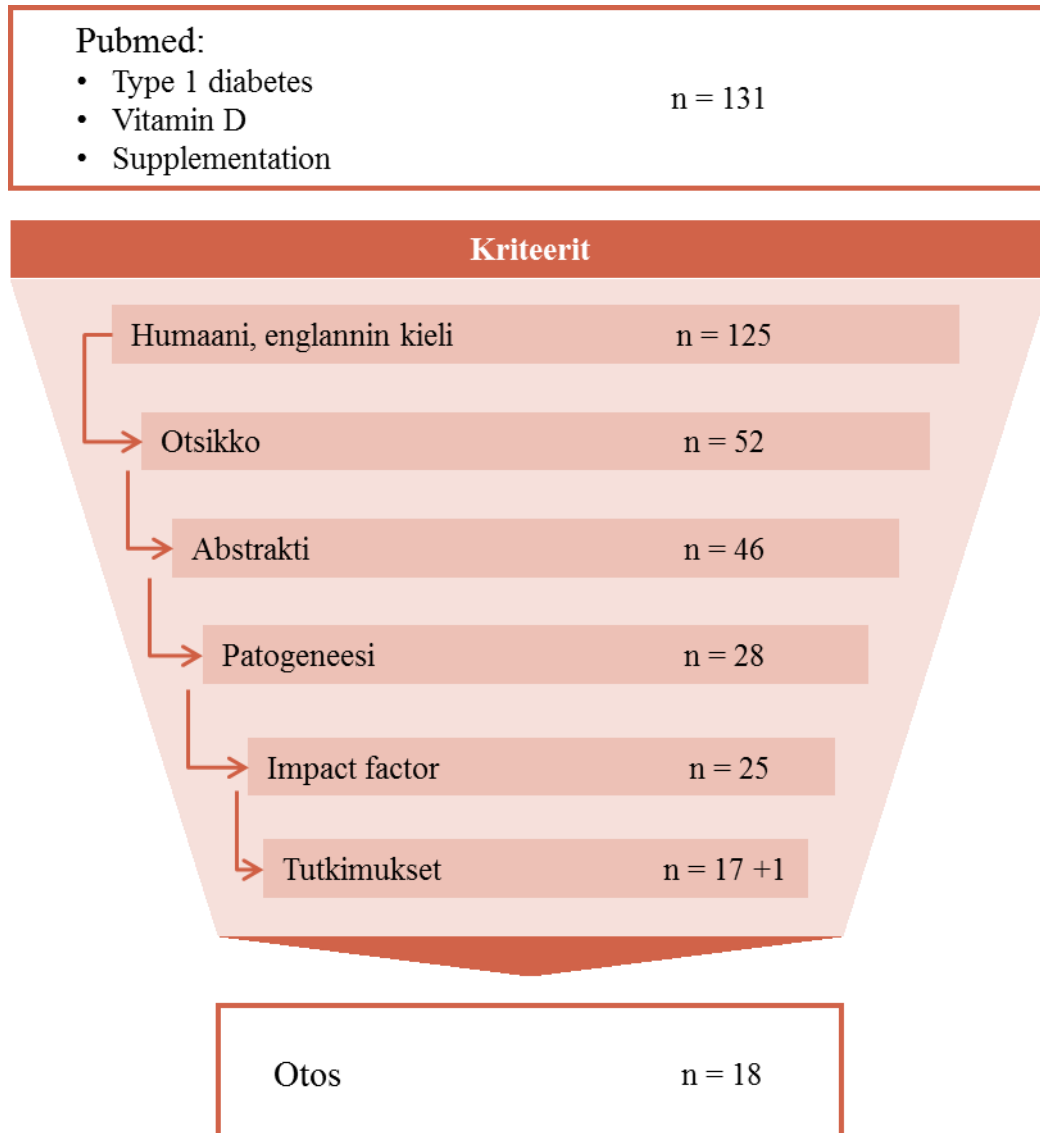
Systemaattinen katsausmalli on puolestaan tiivistelmä aihepiirin aiempien tutkimusten olennaisesta sisällöstä ja sen avulla voitiin kartoittaa keskustelua ja seuloa tärkeitä tieteellisiä tuloksia (Petticrew 2001; Kallio 2006). Finkin (2007) mallin avulla systemaattista kirjallisuuskatsausta voitiin prosessoida vaihe vaiheelta. Ensimmäisessä vaiheessa asetettiin tutkimuskysymykset ja toisessa vaiheessa valittiin käytettävät tietokannat. Kolmannessa vaiheessa valittiin hakutermejä, jotka rajattiin huolellisesti vastaamaan tutkimuskysymystä. Seuraavaksi hakutuloksia karsittiin käytännön seulan avulla vuosiluvun ja kielen perusteella. Viidennessä vaiheessa seulottiin hakutuloksia metodisessa mielessä, jolloin päämäärä oli arvioida tieteellistä laatua. Kuudennessa vaiheessa tehtiin itse katsaus ja viimeisessä vaiheessa tuloksista tehtiin synteesi.

4. AINEISTO

Tutkielmassa käytettiin PubMed tietokantaa, sillä Oulun Yliopiston informaatikoiden konsultoinnin jälkeen se oletettiin kattavimmaksi tämän tutkielman tekoa varten. Tutkielman alussa käytettiin paljon systemaattisen kirjallisuuskatsauksen metodeja sekä Finkin mallia (Fink 2007). Hakusanoina käytettiin: type 1 diabetes, vitamin D ja supplementation. Erilaisten hakusanayhdistelmien kokeilun jälkeen kyseinen yhdistelmä toi otsikoiden perusteella laajimmin artikkeleita (131 artikkelia lokakuussa 2015) ja parhaat tuloksen, jotka sopivat juuri tähän tutkimuskysymykseen D-vitamiinin ja tyypin 1 diabeteksen välisestä yhteydestä. Aineisto rajattiin ainoastaan ihmisiä käsitteleviin ja englanninkielisiin julkaisuihin (125 artikkelia). Hakuja rajattiin järjestelmällisesti kuvan 1 mukaisesti otsikon perusteella mahdollisimman lähelle tutkimuskysymyksen aihetta. Otsikoiden perusteella saatiin tiivis hakuotanta (52 artikkelia), jota rajattiin vielä tarkemmin, kun otettiin huomioon abstraktin sisältö (46 artikkelia) ja tyypin 1 diabeteksen patogeneesiin liittyvät julkaisut (29 artikkelia). Lopuksi etsittiin julkaisulehtien vaikuttavuuskertoimet (impact factor IF) ja julkaisujen saamat siteerausmäärät, joiden avulla karsittiin muutama julkaisu (26 artikkelia). Julkaisujen joukossa oli useita review -artikkeleja, joiden sisältämät tutkimukset lisättiin lopulliseen tutkimusten joukkoon. Jäljelle jäi tiivis kattaus julkaisuja (17 artikkelia), joiden sisältöä käytiin läpi kirjallisuuskatsauksen tekoa varten. Mäkisen (2015) oleellisesti tutkielman aiheeseen liittyvä tutkimus lisättiin tutkielmaan joulukuussa heti kun se oli julkaistu. Lopullinen tutkimusten

otanta sisältää 8 tapausverrokki-tutkimusta, 6 kohorttitutkimusta, 2 poikkileikkaustutkimusta sekä 2 interventiotutkimusta (liitteet 1, 2, 3 ja 4).

Oulun Yliopiston Lääketieteellisen tiedekunnan sekä Oulun Yliopistollisen Sairaalan oikeuksien avulla pääsimme lukemaan valitut julkaisut.



Kuva 1. Tutkielmassa käytettyjen tutkimusten rajaus

5. TULOKSET

Tutkimustulosten perusteella näyttää siltä, että raskaana olevien naisten ja pienten lasten D-vitamiinin lisäravinne saattaa suojata lasta tyypin 1 diabeteksen kehittymiseltä. Tutkimuksista 5 ei löytänyt yhteyttä ja 13 puhuu sen puolesta (liitteet 1, 2 ja 3). Näyttää myös siltä, että D-vitamiinin määrällä saattaa olla yhteys tyypin 1 diabetekselta suojaavaan vaikutukseen, sillä suuremmilla annoksilla on saatu useammin positiivisia tuloksia kuin pienillä lisäravinnemäärillä. Tarkka mekanismi, jolla D-vitamiini vähentäisi sairastumisriskiä, on edelleen tuntematon. On mahdollista, että D-vitamiinin vahvistava vaikutus immuunijärjestelmään voisi heikentää autoimmuunivastetta ja estää näin diabeteksen kehittymistä.

Taulukoissa (liitteet 1-4) esitellään katsauksessa käytettyjen tutkimusten tiedot eli tekijä, artikkelin otsikko sekä julkaisuvuosi. Tutkimukset on jaoteltu tutkimustyypeittäin, jolloin samalla menetelmällä tehtyjen tutkimusten tuloksia on helpompi vertailla. Jokaisesta tutkimuksesta on esitelty otoskoko sekä maa, jossa tutkimus on tehty. Tutkimusten otoskoot ja niiden erityispiirteet ovat hyvin erilaisia, joten myös tämän seikan vaikutusta tutkimustuloksiin on tärkeää tarkastella. Otoskoko koostuu tutkittavista koe- ja verrokkihenkilöistä. Osassa tutkimuksia on verrattu käytetyn D-vitamiinilisän määrää ja osassa on keskitytty seerumin kalsidiolipitoisuuden arviointiin.

5.1. Tapaus-verrokkitutkimukset

Tapaus-verrokkitutkimus on havainnoiva tutkimusmenetelmä, jota käytetään paljon epidemiologiassa. Aineistoksi kerätään tyypillisesti koehenkilöitä, jotka jaetaan kontrolli- ja koeryhmiin, joiden vastemuuttujia tarkastellaan. Koeryhmän jäsenillä on tutkittava sairaus ja heitä verrataan mahdollisimman samankaltaisiin kontrollihenkilöihin, joilla ei sairautta ilmene. Jokaisessa kirjallisuuskatsauksen tapaus-verrokkitutkimuksessa (liite 1) on verrattu tyypin 1 diabetesta sairastavia henkilöitä terveisiin kontrolliryhmän henkilöihin (The Eurodiab Substudy 2 Study Group 1999; Stene & Ulriksen 2000; Stene & Joner 2003; Bener & Alsaied 2009; Borkan & Verma 2010; Bin-abbas & Jabari 2011; Gorham & Garland 2012; Mäkinen 2015). Tarkoituksena on selvittää erilaisten altisteiden vaikutus sairauteen, kuten tässä tapauksessa D-vitamiinin vaikutusta tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen. Tapaus-verrokkitutkimusten vahvuutena on niiden edullisuus ja tulosten saaminen nopeasti. Rajoitteita tuovat aikajärjestyksen puutteellisuus ja tutkittavien henkilöiden valikoitumisharha. Tähän

tutkielmaan valituista tutkimuksista suurin osa (8 kpl) on tehty tapaus-verrokkimenetelmällä ja näistä kaikissa kahta lukuun ottamatta, raportoitiin yhteys D-vitamiinin vähäisen saannin ja tyypin 1 diabeteksen kehittymisen välillä.

Kaikissa muissa tapaus-verrokkitutkimuksissa oli tutkittu ala-ikäisiä lapsia, mutta Gorhamin ym. (2012) tutkimuksessa koehenkilöt olivat yli 17-vuotiaita varusmiespalvelua suorittavia henkilöitä. Tutkimukset oli tehty ympäri maapalloa USA:ssa, Norjassa, Suomessa, Qatarissa, Pohjois-Intiassa, Saudi-Arabiassa, Itävallassa, Latviassa, Liettuassa, Luxemburgissa, Romaniassa, Bulgariassa ja Pohjois-Irlannissa. Yhteensä kuudessa tutkimuksessa löytyi yhteys D-vitamiinin vähäisen saannin ja tyypin 1 diabeteksen kehittymisen välillä. Näistä tutkimuksista Stenen ym. (2000) raportissa turskan kalanmaksaöljy oli rinnastettu yhtäläiseksi D-vitamiinin kanssa vaikka se sisältää muita komponentteja D-vitamiinin lisäksi. Toinen negatiivinen tulos julkaistiin Stenen ym. (2003) toisesta tapaus-verrokkitutkimuksesta, jossa oli verrattu puhtaan D-vitamiinivalmisteen ja kalanmaksaöljyn käytön eroja diabetesriskin kannalta. Kalanmaksaöljyn käytöllä ensimmäisen elinvuoden aikana oli estävä vaikutus tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen, mutta puhtaalla D-vitamiinilla estävää vaikutusta ei havaittu. Kummankaan lisäravinteen käyttöön raskauden aikana ei liittynyt suojavaikutusta lapsen diabeteksen suhteen. Stenen ym. (Stene & Joner 2003) negatiivisen tuloksen raportoinut tutkimus oli myös ainut tapaus-verrokkitutkimus, joka tehtiin retrospektiivisesti kyselylomakkeen vastausten perusteella, jossa kysyttiin saivatko äidit raskauden aikana ja lapset ensimmäisen elinvuoden aikana lisäravinteita. Kaikissa muissa tapaus-verrokkitutkimuksissa mitattiin seerumin kalsidiolipitoisuuksia.

5.2. Kohorttitutkimukset

Kohorttitutkimus on havainnoiva tutkimusmenetelmä. Kohortti koostuu joukosta ihmisiä, joilla on jokin yhteinen piirre kuten tyypin 1 diabetes (liite 2). Tutkimuksessa jäsenet eivät vaihdu, joten tutkimusjoukon kokoonpano pysyy kiinteänä. Yleensä tutkitaan yhtä altistetta kerrallaan, kuten näissä tutkimuksissa D-vitamiinia lisäravinteena. Kohorttitutkimuksen vahvuuksia ovat tapahtumien tarkastelu aikajärjestyksessä, tutkimusharjojen helpompi hallita, mahdollisuus suureen otoskoon ja useiden sairauksien tutkiminen samanaikaisesti. Kohorttitutkimukset ovat kuitenkin kalliita ja pitkäaikaisia. Tyypin 1 diabetekseen kohdistuvia kohorttitutkimuksia on luonnollista tehdä enemmän maissa joissa sairauden ilmaantuvuus on suuri. Tähän tutkielmaan mukaan otetut kohorttitutkimukset ovat painottuneet Pohjoismaihin: Suomessa niitä on tehty 2, Ruotsissa 2, Saksassa 1 ja USA:ssa 1 tutkimus (Hyppönen ym. 2001; Littorin

ym. 2006; Brekke & Ludvigsson 2007; Marjamäki ym. 2010; Simpson ym. 2011; Rose ym. 2013). Kaiken kaikkiaan tutkielmassa on mukana kuusi kohorttitutkimusta ja niistä neljässä löytyi yhteys D-vitamiinin vähäisen saannin ja tyypin 1 diabeteksen kehittymisen välillä.

Kohorttitutkimuksista neljässä on tutkittu lapsia ja kahdessa aikuisia. Toisessa aikuistutkimuksessa, sekä ruotsalaisessa Littorin ym. (2006) lapsikohortissa, saksalaisessa Rosen ym. (2013) ja USA:ssa tehdyssä Simpsonin ym. (2011) lapsikohortissa on mitattu veren kalsidiolin määrää. Lisäksi Simpsonin ym. (2011) tutkimuksessa oli käytettävissä kyselylomake, jossa lapset saivat kertoa vanhempien läsnä ollessa ruokailutottumuksistaan. Kyselylomakkeita käytettiin myös muissa kohorttitutkimuksissa: Hyppösen ym. (2001) tutkimuksessa äitien esitietoja pyydettiin raskauden ajalta, Marjamäen ym. (2010) sekä Brekken ja Lugvigssonin (2007) kyselylomakkeissa äitejä pyydettiin kertomaan raskauden aikaisista ruokailutottumuksistaan ja ravinnelisien käytöstä. Simpsonin ym. (2011) ja Marjamäen ym. (2010) tutkimuskyselyt olivat validoituja, mikä lisää niiden luotettavuutta. Simpsonin ym. (2011) ja Marjamäen ym. (2010) kohorttitutkimukset ovat ainoat tutkimukset, joissa D-vitamiinin vähäisellä saannilla ja tyypin 1 diabeteksen kehittymisen välillä ei havaittu yhteyttä. Simpsonin ym. (2011) tutkimuksessa populaatio oli suhteellisen pieni ja kohortti koostui DAISY – tutkimuksen (The Diabetes Autoimmunity Study in the Young) koehenkilöistä, joilla oli muodostunut autovasta-aineita haiman saarekesoluja vastaan. Tulosta saattoi myös häiritä se, että tutkimuslapsille annettiin paljon eri vitamiineja. Marjamäen ym. (2010) kohorttitutkimuksessa selvitettiin kyselylomakkein yhteyttä raskaudenaikaisen D-vitamiinin saannin ja lapsen tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden välillä. Koehenkilöt kuuluivat The Type 1 Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) – tutkimukseen. Yhtenä tärkeänä tuloksena raportoitiin myös, että raskauden aikana äiti sai D-vitamiinia keskimäärin 5.1µg ruuasta ja 1.3µg lisäravinteina, mikä on paljon alle suositellun 10µg päivittäisen annoksen.

Ruotsalaisessa Brekken ym. (2007) ABIS (All Babies in Southeast Sweden) -tutkimuksessa käytettiin sekä kyselylomakkeita äidin raskaudenaikaisesta ruokavaliosta sekä lasten ensimmäisten 2,5 vuoden D-vitamiinin saannista että autovasta-ainetutkimuksia ja selvitettiin lapsen D-vitamiinin saannin yhteyttä tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen. Tässä aineistossa D-vitamiini saatiin suosittuina AD-tippoina, joissa on mukana sekä D- että A-vitamiinia. Lapsen raskaudenaikaisen vähäisen D-vitamiinin saannin ja tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen liittyvien autovasta-aineiden ilmaantumisen välillä todettiin yhteys, mutta 99 % koehenkilöistä

käytti AD-tippoja. Tulosta voi häiritä se, että melkein kaikki käyttivät AD-tippoja ja vertailuryhmä oli tällöin pieni. Pohjois-Suomessa tehdyssä Hyppösen ym. (2001) kohorttitutkimuksessa tutkittavat lapset saivat hyvin suuria määriä D-vitamiinia ja koehenkilöt luokiteltiin niihin, jotka saivat 50µg, alle 50µg tai yli 50µg D-vitamiinia vuorokaudessa. Lasten kokonaismäärä oli suuri (n=10366), joista 81:lle kehittyi tyypin 1 diabetes. Kaikista lapsista vain 32 imeväistä ei saanut D-vitamiinia lainkaan ja heistä 2 sairastui tyypin 1 diabetekseen. Ero on tilastollisesti merkittävä, vaikka se perustui näin pieniin lukumääriin.

5.3. Kirjallisuuskatsauksen muut tutkimukset

Poikkileikkaustutkimuksissa, joita sisältyi tähän tutkielmaan 2kpl, tieto sairaudesta ja siihen liittyvistä riskitekijöistä saadaan samaan aikaan. Bierschenkin (2009) poikkileikkaustutkimus tehtiin mittaamalla veren kalsidiolipitoisuutta ja siinä ei havaittu yhteyttä tyypin 1 diabetekseen. (liite 3). Tutkimus tehtiin aurinkoisissa Floridan olosuhteissa USA:ssa ja se koostui alle 20-vuotiaista koehenkilöistä. Heistä 153 oli kontrolleja, 46:lle oli juuri diagnosoitu tyypin 1 diabetes, 110 oli vakiintunut tyypin 1 diabetes ja 106:lla koehenkilöllä oli tyypin 1 diabetesta sairastava ensimmäisen asteen sukulainen. Em. negatiivisen tuloksen lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että suurin osa koehenkilöistä kärsi D-vitamiinin vähäisestä saannista.

Mohrin ym. (2008) poikkileikkaustutkimuksessa tutkittiin 51:llä alueella ympäri maapalloa UVB-säteilyn vaikutusta D-vitamiinipitoisuuksiin kehossa ja sen yhteyttä tyypin 1 diabeteksen esiintyvyyteen alle 14-vuotiailla lapsilla (liite 3). Tutkimus perustuu tilastollisiin menetelmiin ja se osoitti, että vähäinen UVB –säteilyn määrä tosiaan oli yhteydessä suurempaan tyypin 1 diabeteksen esiintyvyyteen. Mitä korkeammille leveysasteille mentiin, sitä suurempi oli tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus ja sitä vähemmän UVB -säteilyä saatiin.

Satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä kokeessa (randomized controlled trial, RCT) tarkastellaan tutkimusjoukkoa, jolla on jokin tietty oire tai sairaus. Ryhmä jaetaan kahtia arpomalla ja toiselle ryhmälle annetaan tutkittavaa lääkettä ja toiselle lumelääkettä. Oikea tutkittu lääke paljastetaan tutkittaville vasta tutkimuksen päätyttyä. Tämä tutkimustapa on luotettava, sillä se sulkee pois mahdollisuuden siihen, että lääkkeeseen uskomisen poistaisi oireita. Tässä tutkimuksessa on mukana yksi satunnaistettu kontrolloitu interventiotutkimus. Italialaisessa Pitoccon ym. (2006) tutkimuksessa oli koehenkilöinä 70 potilasta joilla oli hiljattain todettu tyypin 1 diabetes. Heistä puolelle annettiin satunnaisesti 0,25µg kalsitriolia ja puolelle nikotiiniamidia 25mg/kg 3kk aikana (liite 4). Koehenkilöiden keski-ikä oli 13,6 vuotta.

Tutkimuksessa havaittiin, että kalsitriolilla oli pieni suotuisa vaikutus haiman β -solujen toimintaan ja ulkoisen insuliinin tarve väheni tilapäisesti.

Bockin ym. (2011) Itävaltalaisessa interventiotutkimuksessa annettiin terveille, keski-ikältään 34-vuotiaille aikuisille satunnaistetusti suun kautta kerran kuukaudessa joko kalsitriolia 3500 μ g tai manteliöljyä (liite 4). Tutkimus kesti 3kk ja tuloksena oli, että seerumin kalsidiolipitoisuuden, perifeeristen Treg-solujen määrän sekä stimuloitun C-peptidipitoisuuden väillä vallitsi positiivinen yhteys. Tutkimuksessa huomattiin, että Treg-solujen määrä perifeerisessä veressä kasvoi kalsitrioliryhmässä, mutta vaikutus stimuloituun C-peptidiin ei ollut suuri.

6. PÄÄTELMÄT

6.1. Mittaustapa

6.1.1. Seerumin kalsidiolin pitoisuus

Tutkimuksessa mukana olevat tutkimukset voi jakaa karkeasti tutkimuksiin, joissa mitataan seerumin kalsidiolipitoisuuden yhteyttä tyypin 1 diabetekseen (10kpl) sekä tutkimuksiin, joissa mitataan annetun D-vitamiinin määrän vaikutuksia tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen (7kpl). Tutkimuksissa, joissa on mitattu seerumin kalsidiolin pitoisuutta, sen on todettu olevan matalampi potilailla, joilla on äskettäin todettu tyypin 1 diabetes kuin verrokeilla. Herää kysymys näiden yhteydestä: kumpi johtuu kummasta? Onko seerumin matala kalsidiolipitoisuus tyypin 1 diabeteksen aiheuttamaa vai voisiko diabeteksen kehittyminen alkaa juuri seerumin alhaisen kalsidiolipitoisuuden vuoksi ja vastata näin ollen ensimmäiseen tutkimuskysymykseen myönteisesti. Tutkimuksissa ei ole löytynyt vielä yksiselitteistä vastausta tähän.

6.1.2. Annetun D-vitamiinin määrä

Annetun D-vitamiinin vaikutuksia vertailevissa tutkimuksissa D-vitamiinin vuorokausiannokset vaihtelevat paljon, μ g:n kymmenesosasta yli sataan μ g:an. Annettujen D-vitamiiniannosten suuruuksien perusteella voidaan käsitellä toista tutkimuskysymystä: onko D-vitamiinilisän määrällä vaikutusta tyypin 1 diabeteksen kehittymisen ehkäisyssä?

Tutkimuksissa, joissa D-vitamiiniannoksen vaikutusta tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen on selvitetty, D-vitamiiniannokset ovat olleet hyvin erisuuruisia. Osassa tutkimuksia mitään vaikutusta ei ole todettu, koska D-vitamiinin annos on ollut pieni. Esimerkiksi suomalaisessa Marjamäen ym. (2010) kohorttitutkimuksessa tutkittiin raskaana olevan äidin D-vitamiinin saantia ja sen vaikutuksia jälkeläisten tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuteen. Tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä D-vitamiinin ja diabeteksen kehittymisen välille. Kyseisessä tutkimuksessa äiti sai D-vitamiinia 5.1µg ruuasta and 1.3µg lisäravinteina. The US Institute of Medicine (IOM) suosittelee samoin kun Suomen Valtion ravitsemusneuvottelukunta vähimmäisannokseksi 10µg päivässä (Ross ym. 2010). Marjamäen tutkimuksessa äiti ei saanut edes vähimmäismäärää suositellusta D-vitamiinin saannista, mikä heikentää tulosten luotettavuutta, sillä tulokset ovat voineet vääristyä, koska kontrastia tarpeeksi suuren ja liian vähäisen D-vitamiinin saannin välille ei muodostunut. Tästä voisi kuitenkin päätellä sen, että hyvin pieni päivittäinen annos D-vitamiinia raskauden aikana ei suojaa lasta tyypin 1 diabeteksen kehittymiseltä.

Italialaisessa Pitoccon ym. (2006), vuoden kestäneessä, tutkimuksessa käytettiin avointa satunnaistettua koetta, jossa vertailtiin suun kautta annettun kalsitriolin vaikutuksia nikotiiniamidiin. Tutkimukseen osallistui 70 tyypin 1 diabetesta sairastavaa henkilöä, joista puolelle aloitettiin joka toinen päivä annettava 0,25µg kalsitrioli ja puolelle annettiin päivittäin nikotiiniamidia 0,25mg/kg. Kaikille tutkittaville hoito aloitettiin neljän viikon sisällä diabeteksen diagnoosista. Tutkittavilla, jotka saivat kalsitriolia, insuliinin tarve väheni väliaikaisesti muutaman kuukauden jälkeen hoidon alusta, mutta β-solujentoimintaan se vaikutti vain vähän. Nikotiiniamidia käytettiin placeboryhmän sijaan siksi, että sillä on todettu olevan pieni β-soluja suojaava vaikutus. Tässäkin tutkimuksessa annettiin vain hyvin pieni määrä D-vitamiinia, joka alittaa saannin suositusrajat. Tämän vuoksi tulosta on tarkasteltava kriittisesti.

Osassa tutkimuksia on käytetty hyvin suuria D-vitamiiniannoksia. Ensimmäinen prospektiivinen tutkimus imeväisen lisäravinteena käytetyn D-vitamiinimäärän ja tyypin 1 diabeteksen kehityksen välisestä yhteydestä tehtiin Pohjois-Suomessa, Hyppösen ym. (2001) kohorttitutkimuksessa. Kohortti koostui 12058:sta raskaana olevasta naisesta, joiden 10821:ä lasta seurattiin ensimmäisen ikävuoden aikana. Myöhemmän seurannan aikana 81:llä lapsella diagnosoitiin tyypin 1 diabetes. Tutkimuksessa oli alun perin tarkoitus ehkäistä riisitautia D-vitamiinin avulla. Tutkimuksessa saatiin merkittävä tulos, joka viittaisi siihen, että D-vitamiinin

vähäisellä saannilla ja tyypin 1 diabeteksen kehittymisellä olisi selvä yhteys. Tutkimuksessa annettiin D-vitamiinia lisäravinteena 50µg päivittäin, mikä on suurin pitkäaikainen tutkimuksissa annettu päivittäinen D-vitamiinimäärä. Tulosten tulkintaa heikentää hieman se, että 9124 lasta sai D-vitamiinia säännöllisesti ja vain 32 ei saanut D-vitamiinin lisäravinteita ollenkaan. Vain 2 lasta viimeksi mainitusta ryhmästä sairastui tyypin 1 diabetekseen. Toinen suurilla D-vitamiinimäärillä tehty tutkimus on Itävaltalainen Bockin ym. (2011) kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa annettiin kerran kuukaudessa satunnaistetusti joko kalsitriolia 3500µg tai manteliöljyä 3 kk ajan. Tulosten perusteella tutkijat pitivät mahdollisena, että vähäisen D-vitamiinin saannin ja tyypin 1 diabeteksen kehittymisen välillä olisi yhteys.

Suomessa D-vitamiinin suositeltu päivittäinen annos on laskenut hyvin paljon viimeisten vuosikymmenien aikana ja tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on puolestaan samassa suhteessa kasvanut. Nykyään Suomessa suositellaan pikkulasten päivittäiseksi D-vitamiiniannokseksi kymmenesosa siitä määrästä jota suositeltiin 1960-luvulla. Vuonna 1964 suositeltu päivittäinen annos väheni noin 100–125µg:sta 50µg:aan ja vuonna 1975 se laskettiin 25µg:aan. Vuonna 1992 annosta pienennettiin jälleen 10µg:aan. (Hyppönen ym. 2001)

On myös todettu, että mitä vanhemmaksi lapsi kasvaa sekä mitä useampi sisarus lapsella on, sitä heikommin hän saa lisäravinteita. Tämän katsotaan johtuvan luonnollisesta etäännyttämisestä lapsen ja äidin välillä, kun imeväisikä on ohi (Hyppönen ym. 2001). Tämä huomio on todistettu myös ruotsalaisessa Brekken ym. (2007) tutkimuksessa, jossa lasten D-vitamiinin määriä seurattiin aina 2,5 vuoteen saakka. Todettiin, että ensimmäisen vuoden aikana annetusta D-vitamiinista synteettisten AD-tippojen muodossa (annos vähintään 5µg päivässä) oli hyötyä, mutta tämän jälkeen hyötyä ei enää voitu osoittaa. Tutkimus on tehty prospektiivisesti Kaakkois-Ruotsissa syntyneiden lasten ABIS -rekisteristä 1990-luvun lopulta. Alun perin 16070 imeväistä osallistui tutkimukseen, ja vuoden jälkeen osallistumisesta jatkoi 11081 ja 2,5 vuoden jälkeen 8805 lasta. Tutkimuksen ongelmana oli, että 99% osallistuneista käytti AD-tippoja (A- ja D-vitamiinia) ensimmäisen vuoden ajan ja alle 90% 2,5 vuoden ikään saakka, mikä aiheutti vaikeuden verrata tapauksia ja verrokeita, koska lähes kaikki lapset saivat samalla tavoin lisäravinteita. Ruotsissa suositellaan annettavaksi noin 10µg D-vitamiinia ensimmäisen 5 ikävuoden ajan.

D-vitamiinin saantiin voidaan vaikuttaa huolehtimalla raskaana olevan äidin D-vitamiinin riittävästä pitoisuuksista. Rintamaito sisältää kuitenkin hyvin vähän D-vitamiinia. Epidemiologiseen tutkimusaineistoon perustuen imeväiset ovatkin riippuvaisia auringonvalosta

sekä lisäravinteiden sisältämästä D-vitamiinista täydentääkseen D-vitamiinivarastonsa (Harris 2005). Äidinmaidonkorvikkeisiin on lisätty D-vitamiinia, mutta useat muut D-vitamiinia sisältävät ruuat kuten lehmän maito, viljat ja jotkin kalat eivät ole vielä säännöllisesti käytössä pienen lapsen ruokavaliossa. Parin tunnin auringonvalo kasvoihin viikossa ylläpitäisi riittävää D-vitamiinin saantia, mutta varsinkin Pohjoismaissa talvella tätä altistusaikaa ei saavuteta (Harris 2002).

Käsiteltyjen tutkimustulosten ja niiden luotettavuuden arvioinnin jälkeen vaikuttaa siltä, että D-vitamiinin määrällä tosiaan olisi vaikutus tyypin 1 diabeteksen patogeenisissä. Viidestä puhtaasti D-vitamiinin saannin määrää mitanneesta tutkimuksesta neljässä todettiin, että suurempi D-vitamiinin saanti suojaa tyypin 1 diabetekselta (Hyppönen ym. 2001; Pitocco ym. 2006; Brekke & Ludvigsson 2007; Bock ym. 2011) ja yhdessä tutkimuksessa yhteyttä ei todettu. Negatiiviseksi jäänyt tutkimus oli tehty kyselylomakkeiden avulla ja havaittu, että kaikki koehenkilöt saivat D-vitamiinia paljon alle suositusrajojen (Marjamäki ym. 2010). Toisen tutkimuskysymyksen ensimmäiseen osaan siitä, onko D-vitamiinin saannin määrällä vaikutusta tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen, voidaan siis näiden tarkasti valikoitujen tutkimusten perusteella vastata myöntävästi.

6.1.3. Auringonvalo

Tutkimuksia auringonvalon määrän ja tyypin 1 diabeteksen yhteydestä on tehty ympäri maailmaa, tosin keskittyen pohjoismaihin, joissa tauti on erityisen yleinen. Auringonvalo, joka saa aikaan D-vitamiinisynteesin iholla, vaihtelee paljon maapallon eri leveysasteilla. Tämän vuoksi on katsottava kriittisesti myös maata, jossa tutkimus on tehty. Floridassa tehdyssä retrospektiivisessä poikkileikkausanalyysissä tulos D-vitamiinin ja tyypin 1 diabeteksen välisestä yhteydestä jäi negatiiviseksi (Bierschenk L. ym. 2009). Koko koeryhmä nautti paljon auringonvaloa, joten D-vitamiinia saatiin joka tapauksessa, mutta D-vitamiinilisää ei juurikaan otettu. Tutkimuksessa kuitenkin todettiin, että kaikilla koehenkilöillä oli suosituksia matalammat seerumin kalsidiolipitoisuudet. Tämä oli odottamaton tulos. Auringonvalon riittävyttä D-vitamiinin saannissa pitäisikin tutkia lisää, sillä mainitussa florialaisessa tutkimuksessa ihon synteesillä tuotetun D-vitamiinin seerumipitoisuus jäi vajaaksi. Samankaltaisia muita tutkimuksia ei juuri ole tehty. Näiden tietojen valossa vastaus toiseen tutkimuskysymykseen D-vitamiinin määrän ja laadun vaikutuksesta tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen jää epävarmaksi. Saattaisi kuitenkin olla mahdollista, että päivittäisen D-vitamiinin määrän lisäksi myös D-vitamiinin laadulla olisi merkitystä. Mahdollisesti

auringonsäteilyn kautta syntetisoidulla D-vitamiinilla ei olisi riittävää vaikutusta vaan tarvittaisiin auringon lisäksi D-vitamiinia lisäravinteina per os.

Pohjois-Intiassa tehdyssä Borkan ym. (2010) tutkimuksessa koehenkilöt saivat myös runsaasti aurinkoa. Koe toteutettiin niin, että 50:ltä tyypin 1 diabeetikolta ja 50:ltä terveeltä kontrollilta mitattiin seerumin kalsidiolipitoisuus ja todettiin, että diabeetikoilla se oli paljon matalampi kuin terveillä. Tässä toistuu kysymys siitä aiheuttaako tyypin 1 diabetes alhaisen seerumin kalsidiolipitoisuuden vai onko syy-yhteys toisinpäin? Intiassa aurinkoa saadaan paljon, mutta samoin kuin Floridan tutkimuksessa suurimmalla osalla koehenkilöistä, diabeetikoista ja terveistä, todettiin seerumin kalsidiolin pitoisuuden perusteella D-vitamiinin saanti liian vähäiseksi. Näiden tutkimusten lopputulos viittaa siihen, ettei auringon valon syntetisoima D-vitamiini riitä täyttämään D-vitamiinin tarvetta. Floridalaisessa tutkimuksessa epäiltiin, etteivät koehenkilöt juurikaan käyttäneet D-vitamiinia lisäravinteena kun taas intialaisessa tutkimuksessa todettiin, ettei D-vitamiinia ole juuri saatavillakaan lisäravinteena ja tutkittavien ruokavalio oli kasvispainotteinen.

Mohrin ym. (2008) tilastollisiin menetelmiin pohjautuvassa tutkimuksessa vertailtiin UVB -säteilyn yhteyttä seerumin D-vitamiinin pitoisuuteen ja tyypin 1 diabetekseen maailmanlaajuisesti 51:llä alueella. Tutkimus tehtiin 1990 luvun alkupuolella alle 14 -vuotiaiden lasten Diabetes Mondial Project Group -aineiston avulla. Assosiaatio löytyi matalan UVB -säteilyn ja suuren tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden väliltä. Sairauden ilmaantuvuus oli pienintä päiväntasaajalla ja kasvoi sitä enemmän mitä suuremmille leveysasteille siirryttiin. Tämä havainto tukee hypoteesia siitä, että D-vitamiinilla voi olla tärkeä rooli sairauden ehkäisyssä, eikä huomio poissulje sitä, että D-vitamiinin laadulla, joko auringon tai lisäravinteiden kautta, olisi myös vaikutusta.

Auringonvalon määrää selvittäneiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että toiseen tutkimuskysymykseen D-vitamiinin määrän ja laadun vaikutuksesta tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen olisi myönteinen. Floridalaisen (Bierschenk L. ym. 2009) ja intialaisen (Borkan ym. 2010) tutkimuksen perusteella saadun D-vitamiinin laatu, tässä tapauksessa syntetisoituna iholla, ei riittäisi täyttämään D-vitamiinivarastoja, vaan D-vitamiinia tarvittaisiin myös lisäravinteina. Lisäksi Mohrin ym. (2008) tutkimustulosten perusteella puhtaasti UVB -säteilyn suuruuteen perustuvassa tutkimuksessa auringonvalon vähäisellä määrällä oli selvä yhteys suurempaan tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuteen, mikä voidaan tulkita myönteisenä vastauksena ensimmäiseen tutkimuskysymykseen.

6.2. Kalanmaksaöljy vai puhdas D-vitamiini?

Norjassa D-vitamiinilisä saadaan yleensä kalanmaksaöljynä, jossa on D-vitamiinin lisäksi pitkäketjuisia rasvahappoja, kuten dokosaheksaenihappoa (DHA) ja eikosapentaenihappoa (EPA). Päivittäisessä annoksessa kalanmaksaöljyä D-vitamiinia on suositeltu määrä (10µg). Tutkimuksissa on havaittu kalanmaksaöljyllä olevan positiivisia vaikutuksia terveyteen, mutta sen vaikutuksia on vaikea vertailla puhtaaseen D-vitamiiniin. Stene ym. (2000) on tutkinut kalanmaksaöljyn vaikutuksia tyypin 1 diabetekseen ja raportoinut ensimmäisessä tutkimuksessaan yhteyden tyypin 1 diabeteksen ja vähäisen D-vitamiinin saannin välillä. Verrattuaan toisessa tutkimuksessa (Stene & Joner 2003) puhtaan D-vitamiinin ja muiden lisäravinteiden sekä kalanmaksaöljyn yhteyttä tyypin 1 diabetekseen, ei D-vitamiinilla ollut todettavissa ehkäisevää vaikutusta tyypin 1 diabeteksen suhteen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että kalanmaksaöljyn muut komponentit voisivat vaikuttaa ehkäisevästi tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen.

On spekuloitu, että D-vitamiini kalanmaksaöljyssä voisi olla biologisesti aktiivisempi kuin D-vitamiini muissa muodoissa. Silti havainnoissa on ristiriidassa monien muiden tutkimusten kanssa, jotka ovat osoittaneet D-vitamiinin ehkäisevän tyypin 1 diabeteksen kehittymistä. Stenen ym. (2000; 2003) tutkimusten lisäksi Hyppösen ym. (2001) tutkimuksessa 84 lasta sai kalanmaksaöljyä ja heidät analysoitiin kalanmaksaöljyn sisältämän D-vitamiinin mukaan. Hyppösen tutkimuksessa D-vitamiinin saannilla todettiin suojavaikutus tyypin 1 diabeteksen suhteen. Tarvittaisiin lisää tutkimuksia puhtaan D-vitamiinin ja kalanmaksaöljyn D-vitamiinin eroista ja vaikutuksista. Näiden huomioiden perusteella toiseen tutkimuskysymykseen D-vitamiinin laadun merkityksestä tyypin 1 diabeteksen kehittymisessä voitaisiin jälleen vastata myöntävästi. Kalanmaksaöljyllä vaikuttaisi olevan puhdasta D-vitamiinia parempi vaikutus tyypin 1 diabeteksen patogeneesin ehkäisyssä, mutta lisäselvityksiä tarvitaan.

6.3. D-vitamiinin ja tyypin 1 diabeteksen vaikutuksia immuunijärjestelmään

Se, onko juuri D-vitamiinin vähäisellä saannilla ja tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden välillä syy-yhteys, on edelleen epäselvää, mutta vähäinen päivittäinen D-vitamiinilisä näyttää korreloivan tyypin 1 diabeteksen yleistymisen kanssa. Sekä D-vitamiini, että tyypin 1 diabetes vaikuttavat samojen soluryhmien toimintaan, mikä hankaloittaa arviointia näiden tekijöiden yksilöllisestä vaikutuksesta ja mahdollisesta yhteisvaikutuksesta.

Tyypin 1 diabetes on pitkällä aikavälillä kehittyvä sairaus, jonka alussa on oireeton prekliininen vaihe. Tästä syystä tutkimus altisteiden kuten D-vitamiinin vaikutusten mittaamisesta tyypin 1 diabeteksen kehityksessä on hyvin vaikeaa. Otollisia koeryhmiä, joissa tyypin 1 diabetesta esiintyisi suhteellisen paljon, on vaikea kerätä, joten ratkaisuna on käytetty geneettisesti suuren diabetesriskin omaavia henkilöitä sekä maita, joissa tyypin 1 diabetes on yleistä.

Tyypin 1 diabetes vaikuttaa häiritsevästi immuunijärjestelmään, jolloin sen tasapaino järkkyy. D-vitamiini on hormoni, joka voi vaikuttaa laaja-alaisesti koko kehon metaboliaan ja tarpeeksi suurina pitoisuuksina myös positiivisesti immuunijärjestelmän vahvuuteen. Kysymys siitä, voiko alhainen D-vitamiinipitoisuus aiheuttaa tyypin 1 diabetesta, vaikuttaa sen puhkeamisnopeuteen tai suurina pitoisuuksina jopa ehkäistä diabetesta, on vielä epäselvää. Osassa tutkimuksista on havaittu, että kalsitriolin parantaisi sytokiinien heikentämää insuliinin eritystä ja vähentäisi β -solutuhoa, mutta parantavaa vaikutusta ei D-vitamiinilla tyypin 1 diabeteksen suhteen ole todettu (Wolden-Kirk ym. 2011). Hiirillä tehdyillä D-vitamiinikokeilla diabeteksen puhkeamisnopeutta ja jopa sitä ehkäiseviä vaikutuksia on havaittu. Tutkimuksia D-vitamiinin profylaktisista vaikutuksista kaivattaisiin siis lisää.

D-vitamiinin tiedetään vaikuttavan T-solujen erilaistumisessa auttaja-, tappaja- ja muistisoluiksi (Lemire ym. 1985). Tiedetään myös, että tyypin 1 diabeteksessä β -soluspesifiset T- auttajasolut ja T- säätelijäsolut edistävät tulehdusta (Lemire ym. 1985). Solutasolla D-vitamiini voisi siis indusoida T-solujen erilaistumista tasapainoisesti ja liian vähäisen D-vitamiinivaikutuksen yhteydessä T-solujen erilaistumisen tasapaino häiriintyisi ja mahdollisuus vääränlaiseen erilaistumiseen kasvaisi. Lemiren ym. (1985) tutkimuksessa on havaittu, että kalsitrioli voisi ehkäistä juuri T-auttajasolujen lisääntymistä ja Baeken ym. (2010) tutkimuksessa on todettu, että kalsitrioli inhiboi T-solujen sytokiineja. Myös T- säätelijäsolujen eli Treg -solujen ja D-vitamiinivaikutuksen välistä yhteyttä on tutkittu ja havaittu Treg-solujen osuuden kasvavan verenkierrossa D-vitamiinin vaikutuksesta plasebokontrolloidussa tutkimuksessa terveillä henkilöillä (Prietl ym. 2013). Bockin ym. (2011) itävaltalaisessa tutkimuksessa annettiin kolmen kuukauden ajan suuri määrä D-vitamiinia noin, 125 μ g päivittäin, puolelle 59:stä keski-ikäisestä terveestä aikuisesta koehenkilöstä ja puolelle manteliöljyä. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu ja plasebokontrolloitu ja siinä mitattiin seerumin kalsidiolin pitoisuutta, sekä Treg-solujen määrää perifeerisessä veressä. Tutkimus osoitti, että Treg-solujen määrä kasvoi huomattavasti D-vitamiinia saaneessa koeryhmässä verrattuna verrokkeihin, mutta β -solujen toimintaa D-vitamiini ei parantanut. Treg-solut vaimentavat

autoimmuunivastetta ja D-vitamiini voisi tätä kautta vaikuttaa tyypin 1 diabeteksen puhkeamiseen estävästi. Nämä huomiot herättävät kiinnostusta diabeteksen hoitomuotojen kehittämiseen ja lisätutkimuksiin. β -solujen toiminnassa ei kuitenkaan näissäkään tutkimuksissa todettu muutosta. Useat tutkimustulokset viittaavat siihen, että kannattaisi keskittyä ennaltaehkäisevän hoidon tutkimiseen tyypin 1 diabetekseen johtavan tautiprosessin varhaisessa vaiheessa tai jopa ennen autoimmuuniprosessin käynnistymistä.

6.4. Geenien vaikutus

Mikäli D-vitamiinilla ja tyypin 1 diabeteksen kehittymisellä olisi yhteys, tulisi myös pystyä selvittämään millaisesta solutason vaikutusmekanismista on kyse. Tällä hetkellä on epäselvää voisiko mahdollinen vaikutus olla geenien toimintaan liittyvää. Erilaisilla ihmisillä on erilainen taipumus sairastua diabetekseen, mikä johtuu perinnöllisestä diabetesalttiudesta, jonka pääasiallisesti määrittävät HLA-alueen geenit kromosomissa 6p. Suurentuneeseen diabetesriskiin liittyvät geenivariaatiot muualla kuin HLA-alueella voisivat ainakin teoriassa liittyä alentuneeseen D-vitamiinin hyödyntämiskykyyn.

On mm. tutkittu, että D-vitamiinia sitovassa proteiinissa (DBP) esiintyy alleelien vaihtelua, joten on mahdollista, että saatu D-vitamiini ei sitoudu yhtä hyvin tietyn tyypisiin proteiineihin ja näin kehon saama aktiivinen D-vitamiini jää vähäiseksi. Tämä voisi selittää sen, että eri ihmiset tarvitsevat eri määrän D-vitamiinia ja mahdollisuutena olisi, että suuren diabetesriskin omaavilla henkilöillä olisi juuri tämä huonommin D-vitamiinia sitova DBP-alleeli (Pittas A. G. & B. 2010).

6.5. Eläinkokeissa tehdyt havainnot

Eläinmalleissa, kuten NOD-hiirimallissa (non-obese diabetic mouse), tyypin 1 diabetesta on saatu ehkäistyä ja sen puhkeamista pitkitettyä suurilla D-vitamiiniannoksilla. Näyttöä D-vitamiinin ja tyypin 1 diabeteksen välisestä yhteydestä siis on tätäkin kautta olemassa, ja vaikuttaisi siltä, että yhteys tosiaan on olemassa. Eläinkokeet tuottavat arvokasta tutkimusmateriaalia, sillä ihmisille useiden tutkimusten tekeminen on edelleen eettisesti haastavaa. Lisäksi tällä hetkellä tieto ja tutkimus D-vitamiinin ja tyypin 1 diabeteksen yhteydestä on alkuvaiheissa, joten laadukkaiden ihmiskokeiden ja optimaalisen tutkimusasetelman järjestäminen tällä hetkellä käytettävissä olevien tietojen varassa olisi hankalaa.

6.6. Tutkielmassa käytettyjen tutkimusten vahvuuksia ja heikkouksia

D-vitamiinin saannin arviointi kyselylomakkeilla saattaa olla epätarkkaa, sillä se voi aiheuttaa puolueellisia vastauksia esimerkiksi siten, että lasten vanhempien on vaikea myöntää jälkikäteen, ettei tyypin 1 diabetekseen sairastuneelle lapselle annettu D-vitamiinia pikkulapsena. Lomakkeissa ei voida myöskään yleensä huomioida auringonvalon avulla saatua D-vitamiinia. Tämän vuoksi kalsidiolin mittaus seerumista saattaa olla luotettavampi ratkaisu kehon D-vitamiinitasojen määrittelyssä. Sitä onko kyselylomakkeita validoitu, ei kaikissa tutkimuksissa raportoida. Tämä voi johtaa systemaattiseen harhaan tuloksissa. Tutkimuksia tämän tutkielman aiheesta on julkaistu melko vähän. Kriittisesti tarkasteltuna ei voi myöskään sulkea pois mahdollisuutta siitä, että julkaistut työt saattavat edustaa positiivisen ja negatiivisen tutkimustuloksen aiheuttamaa harhaa, sillä positiiviset tutkimustulokset on helpompi saada julkaistua (publication bias).

Auringon ja ravinnon sisältämän D-vitamiinin määrää on hankala arvioida tutkimuksissa tarkasti. Ei ole myöskään tietoa pienelle lapselle annetun maidon määristä tai maidon sisältämistä D-vitamiinipitoisuuksista. Todisteita äidin D-vitamiinin saannin yhteyteen lapsen diabeteksen kehittymisessä on myös toistaiseksi liian vähän. Jos kalanmaksaöljyä pidetään D-vitamiinina, voidaan saada väärää tuloksia, sillä kalanmaksaöljy sisältää myös muita komponentteja. Lisäksi joissain tutkimuksissa vertailuryhmä, joka ei ollut saanut D-vitamiinia lapsuusaikana lisäravinteina, oli hyvin pieni. Mitä pienempi otoskoko on, sitä suurempi mahdollisuus tutkimuksessa on saada epäluotettavia tuloksia tiettyjen valikoitujen koehenkilöiden erilaisuuden vuoksi.

6.7. Jatkotutkimukset

Tarvitaan lisää satunnaistettuja kontrolloituja pitkän seurannan tutkimuksia arvioimaan syy-seuraus suhteita D-vitamiinin ja tyypin 1 diabeteksen kehittymisen välisistä yhteyksistä. Hypoteesi käänteisestä yhteydestä D-vitamiinin ja tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden välillä vaatisi suuria havainnoivia tutkimuksia. Tutkimuksissa voisi mitata pitkällä aikavälillä seerumin kalsidiolin pitoisuutta ennen tutkittavan altistumista D-vitamiinille, sen aikana ja sen jälkeen, sekä lapsille annettujen erisuuruisten D-vitamiiniannosten merkitystä. Esimerkiksi kaksoissokkoutetulla kontrolloidulla kokeella, jossa toiselle koeryhmälle annettaisiin suositeltua maksimiannosta ja toiselle ryhmälle matalinta hyväksyttyä annosta D-vitamiinia. Satunnaistetussa tutkimuksessa olisi erityisen tärkeää testata D-vitamiinin vaikutuksia

diabeteksen kehittymisessä pienillä lapsilla. Voisi silti olla hyvin vaikeaa tutkia erilaisten D-vitamiinin seerumipitoisuuksien vaikutusta, sillä D-vitamiinin yksilöllinen metabolia vaikuttaa seerumipitoisuuksiin. Satunnaistetun, kontrolloidun tutkimuksen tekeminen olisi myös haastavaa, sillä nykyisin perheet saavat helposti tietoa mediasta ja mahdollisista D-vitamiinin saannin vaikutuksista, ja saattavat oma-aloitteisesti hankkia D-vitamiinivalmisteita. Vanhemmilla voisi olla houkutus antaa lapselle hieman enemmän D-vitamiinia kuin tutkimuksessa olisi tarkoitus. Tästä syystä kaksoissokkoutetut tutkimukset olisivat ratkaisevassa asemassa.

On myös mahdollista, että D-vitamiinista ja sen määristä olisi erilainen hyöty lapsen elämän erivaiheissa. Tarvittaisiin siis hyvin pitkiä tutkimuksia raskaudesta murrosikään saakka, jotka tutkisivat juuri D-vitamiinin ennaltaehkäisevää vaikutusta tyyppin 1 diabetesta vastaan. Lisätutkimuksia kaksoissokkoutetusti kaivattaisiin myös puhtaan D-vitamiinin ja kalanmaksaöljyn eroista ottaen huomioon erot valmisteiden koostumuksessa, aktiivisuudessa ja vaikutuksissa. D-vitamiinin laatua tulisi kalanmaksaöljyn lisäksi tutkia myös huomioiden auringonvalon merkityksen. Tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella auringonvalon aiheuttama D-vitamiinin synteesi ei riitä täyttämään D-vitamiinivarastoja. Olisi suotavaa lisätä geenitutkimusta HLA-geeneistä myös D-vitamiinireseptorigeenien että D-vitamiinia sitovan proteiinin geenitaustan selvittämiseksi.

7. YHTEENVETO

Ihmisestä saatu geneettinen ja epidemiologinen tieto, eläinmalleista saadut tulokset ja luonnollisen sekä hankitun immuunijärjestelmän häiriintynyt toiminta D-vitamiinin vähäisen saannin yhteydessä ovat epäsuoria todisteita siitä kuinka D-vitamiini voisi olla osallisena tyyppin 1 diabeteksen patogeneesissä. D-vitamiinin hormonaalinen järjestelmä ja kehon yksilöllinen vaihtelu monimutkaistavat D-vitamiinin aiheuttamien immuunijärjestelmän muutosten ymmärtämistä. Tähän tutkielmaan valitut tutkimukset vastaavat ensimmäiseen tutkimuskysymykseen kuitenkin myöntävästi:

1. *D-vitamiinin vähäisellä saannilla ja tyyppin 1 diabeteksen patogeneesillä näyttäisi olevan yhteys*

D-vitamiinin saannilla varhaislapsuudessa näyttäisi olevan suojaava vaikutus varhaislapsuudessa tyyppin 1 diabeteksen kehittymistä vastaan. Tutkimustieto on vielä rajallista

ja hieman epäjohtonmukaista, joten konkreettisiin johtopäätöksiin vaadittaisiin lisää kaksoissokkoutettuja satunnaistettuja pitkän seurannan kontrolloituja tutkimuksia määrittämään D-vitamiinin roolia tyypin 1 diabeteksen kehittämisessä jo sikiökaudelta lähtien. Tarkkaa mekanismia, jolla D-vitamiini suojaa tyypin 1 diabetekselta ei tiedetä. D-vitamiinin fysiologisesta roolista immuunijärjestelmässä on kuitenkin vahvaa näyttöä, mikä puhuu sen puolesta, että D-vitamiinilla on yhtymäkohtia autoimmuunisairauksiin kuten tyypin 1 diabeteksen kehittämisessä.

Toiseen tutkimuskysymykseen D-vitamiinin määrän ja laadun vaikutuksesta tyypin 1 diabeteksen kehittämiseen, löytyi myös myönteisiä tutkimustuloksia.

2. Saadun D-vitamiinilisän määrällä ja muodolla näyttäisi olevan merkitystä

D-vitamiinin saannille on annettu kansainväliset suositusrajat, joita sovelletaan ihmisen ominaisuuksien ja olosuhteiden perusteella, kuten auringolle altistumisajan, maantieteellisen sijainnin, ihon sävyn, ruokavalion, iän, painoindeksin ja kehon rasvan määrän mukaan. Tutkimusten perusteella näyttäisi siltä, että D-vitamiinin vähäisellä saannilla olisi yhteys tyypin 1 diabeteksen syntyyn. Useat tahot suosittelisivat D-vitamiinin saannin ja sitä kautta seerumin kalsidiolipitoisuuden suositusrajojen nostamista edelleen, mutta suositusten muutosten vahvistamiseksi tarvittaisiin lisää tutkimustietoa. Tutkimuksissa on havaittu, että saadun D-vitamiinin laadulla olisi merkitystä D-vitamiinin riittävän saannin kannalta ja tyypin 1 diabeteksen kehittämisessä. Auringonvalolle altistumista arvioineet tutkimukset osoittivat, että D-vitamiini iholla syntetisoituna ei riittäisi täyttämään D-vitamiinivarastoja, vaan tarvittaisiin lisäksi lisäravinteita. Tämän lisäksi puhdasta D-vitamiinia selkeämpi vaikutus tyypin 1 diabeteksen patogeneesin ehkäisyssä havaittiin kalanmaksaöljyllä. Tulos kalanmaksaöljyn paremmuudesta perustuu yhteen tutkimukseen, ja se oli kuitenkin hieman ristiriidassa aiempien useiden tutkimustulosten kanssa siltä osin, että kyseisessä tutkimuksessa puhtaalla D-vitamiinilla ei ollut tyypin 1 diabetekselta ehkäisevää vaikutusta, vaikka kalanmaksaöljyn käytöllä suojavaikutus todettiin. Lisäselvityksiä kalanmaksaöljyn ja D-vitamiinin eroista kaivataan siis edelleen.

LÄHDELUETTELO

- Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. *Nutrients* 2013; 5(9):3605–3616. Available at: <http://www.mdpi.com/2072-6643/5/9/3605/>.
- Atkinson M.A, Von Herrath M. ym. Current Concepts on the Pathogenesis of Type 1 Diabetes—Considerations for Attempts to Prevent and Reverse the Disease. *Diabetes Care* 2015; 38(6):979–988. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc15-0144>.
- Badenhoop K, Kahles H, Penna-Martinez M. Vitamin D, Immune Tolerance, and Prevention of Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports* 2012; 12(6):635–642. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-012-0322-3>.
- Baeke F, Takiishi T, Korf H ym. Vitamin D : modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* 2010; 10(4):482–496. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>.
- Banchereau J, Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392(March):245–252.
- Bener A, Alsaied A ym. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetologica* 2009; 46(3):183–189. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00592-008-0071-6>.
- Benoist C, Mathis D. Cell Death Mediators in Autoimmune Diabetes — No Shortage of Suspects. *Cell* 1997; 89(c):1–3.
- Bierschenk L ym. Vitamin D Levels in Subjects With and Without Type 1 Diabetes Residing in a solar rich environment. *Diabetes Care* 2009; 32(11):11–13.
- Bin-abbas B.S, Jabari M.A. ym. Vitamin D levels in Saudi children with type 1 diabetes. *Saudi Med J* 2011; 966(1):589–592.
- Bock G. ym. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2011; 25(September 2008):3–12.

- Bodoki L, Chen J. ym. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Haplotypes in Hungarian Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathy. *BioMed Research International* 2015; DOI: 10.1155/2015/809895
- Borkan V. V, Verma S. ym. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2010; 11(14):345–350.
- Brekke H.K, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatric Diabetes* 2007; 8(1):11–14. Available at: 10.1111/j.1399-5448.2006.00223.x\nhttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=24241672&lang=pt-br&site=ehost-live&scope=site.
- Carlberg C, Dunlop T.W. The Impact of Chromatin Organization of Vitamin D Target Genes. *Anticancer Research* 2006; 2646:2637–2645.
- Casteels K, Waer M. ym. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabetes. *Clinical and experimental immunology* 1998; 112:181–187.
- Chen S, Sims G.P. ym. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on Human B Cell Differentiation. *The Journal of Immunology* 2015; DOI:10.4049/jimmunol.179.3.1634
- Cooper J.D, Smyth D.J. ym. Inherited Variation in Vitamin D Genes Is Associated. *Diabetes* 2011; 60(12):1624–1631.
- Crume T.L, Crandell J. ym. Timing of Complementary Food Introduction and Age at Diagnosis of Type 1 Diabetes: the SEARCH Nutrition Ancillary STUDY (SNAS). *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68(11):1258–1260.
- Eiselein L, Schwartz H.J, Rutledge J.C. The challenge of type 1 diabetes mellitus. *ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources* 2004; 45(3):231–236.
- Evans R.M. The Steroid and Thyroid Hormone Receptor Superfamily. *Science* 1988; 240:889–895.
- Fink A. Conducting Research Literature Reviews: From the Internet to Paper [Book review]. *Evaluation Journal of Australasia* 2007; 7(1):66.

- Frederiksen B.N. *ym.* Evidence of stage- and age-related heterogeneity of non-HLA SNPs and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young. *Clinical & developmental immunology* 2013;417657. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3866813&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- De Goffau M.C, Fuentes S. *ym.* Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* 2014; 57(8):1569–77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930037>.
- Gorham E.D, Garland C.F. *ym.* Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: A nested case-control study. *Diabetologia* 2012; 55:3224–3227.
- Griffin D. *ym.* Vitamin D and Its Analogs as Regulators of Immune Activation and Antigen Presentation. *Annual Review of Nutrition* 2003; 23:117–45.
- Harjutsalo V. *ym.* Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet (London, England)* 2008; 371(9626):1777–82.
- Harris S. Can vitamin D supplementation in infancy prevent type 1 diabetes? *Nutrition reviews* 200; 60(4):118–121. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12002683>.
- Harris S.S. Vitamin D in type 1 Diabetes Prevention. *The Journal of Nutrition* 2005; 25(2):310–316.
- Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clinical Endocrinology* 2012; 76:315–325.
- Holick M.F. Diabetes and the vitamin D connection. *Current Diabetes Reports* 2008; 8:393–398.
- Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings* 2006; 81(3):353–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16529140>.

- Holick M.F, Binkley N.C. ym. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 25(July 2011):1911–1930.
- Hyppönen E, Laara E. ym. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *The Lancet* 2001; 358:1500–1503.
- Jahromi M.M, Eisenbarth G.S. Cellular and molecular pathogenesis of type 1A diabetes. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2007; 64(7-8):865–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429581>.
- Kallio T.J. Teoreettinen tutkimus ja liiketaloustieteet. *Nordic Journal of Business* 2006; (4):510–538. Available at: http://lta.hse.fi/2006/4/lta_2006_04_a5.pdf.
- Kansanterveyslaitos, 2008. Finravinto 2007 -tutkimus,
- Knip M. Onko tyypin 1 diabetes autoimmuunisairaus ja voidaanko sen kehittymistä estää? *Duodecim* 2004; 120:1158–1165.
- Kumar S, Davies, M. ym. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgrad Med J* 1994; 70(January):440–443.
- Lemire J.M, Adams J.S. ym. 1,25-dihydroxyvitamin D3, Suppresses Human T Helper/Inducer Lymphocyte Activity In Vitro. *The Journal of Immunology* 1985; 134(5):3032–3035.
- Littorin B, Blom P. ym. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects : results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49:2847–2852.
- Luong K, Nguyen L, Nguyen D. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2005; 21(April):338–346.
- Mahon B.D, Wittke A. ym. The Targets of Vitamin D Depend on the Differentiation and Activation Status of CD4 Positive T Cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003; 89,:922–932.
- Marjamäki L, Niinistö S. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20369220>.
- Martineau A.R, Wilkinson K.A. ym. Suppression of Mycobacteria : The Role of Cathelicidin LL-37. *The Journal of Immunology* 2015; 178:7190–7198.
- Mcdonnell D.P, Mangelsdorf D.J. ym. Molecular Cloning of Complementary DNA Encoding the Avian Receptor for Vitamin D. *Science* 1987; 235(January):1214–1217.
- Mohr S.B, Garland C.F. ym. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008; 51(8):1391–1398.
- Mäkinen M. ym. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015: (January):2015–3504. Available at: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2015-3504>.
- Nykjaer A, Dragun D. ym. An Endocytic Pathway Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25- (OH) Vitamin D₃. *Cell* 1999; 96:507–515.
- Overbergh L, Decallonne B. ym. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1- a -hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 2000; 120:139–146.
- Paakkari I. Tietoa potilaalle: D-vitamiini, Lääkärikirja Duodecim 2013.
- Petticrew M. Systematic reviews from astronomy to zoology: myths and misconceptions. *BMJ (Clinical research ed.)* 2001;322(7278):98–101.
- Pitocco D, Crinò A. ym. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic β - cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabetic Medicine* 2006; 23(Imdiab Xi):920–923.
- Pittas A. G, Dawson-Hudgens B. Vitamin D and Diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 18(9):1199–1216.
- Pittas, A.G. ym. The Role of Vitamin D in Adults Requiring Nutrition Therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 18(9):1199–1216.

- Priehl B, Treiber G. ym. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013; 5(7):2502–2521.
- Provvedini D.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptors in Human Leukocytes. *Science* 1983; 221(12):1181–1183.
- Richardson S.J. ym. Detection of enterovirus in the islet cells of patients with type 1 diabetes: what do we learn from immunohistochemistry? *Diabetologia* 2013; 56(11):2541–2543.
- Rose K, Penna-Martinez M. ym. Influence of the vitamin D plasma level and vitamin D-related genetic polymorphisms on the immune status of patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Clinical and experimental immunology* 2013; 171(2):171–85. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3573288&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Ross A.C, Taylor C.L. ym. IOM (Institute of Medicine) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC The National Academies Press. National Academy of Sciences 2010.
- Salminen A. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan Yliopiston julkaisuja 2011.
- Simpson M, Brady H. ym. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 2011; 54:2779–2788.
- Soltész G, Patterson C.C, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence-what can we learn from epidemiology? *Pediatric diabetes* 2007; 8 Suppl 6:6–14.
- Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and Epigenetic Factors in Etiology of Diabetes Mellitus Type 1. *Pediatrics* 2013; 132(6):1112–1122. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-1652>.
- Steineck I, Cederholm J. ym. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *Bmj* 2015; 350(jun22 1):h3234–h3234. Available at: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.h3234>.
- Stene L.C, Joner G. ym. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower

risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *The American journal of clinical nutrition* 2003; 78(6):1128–1134.

Stene L.C, Ulriksen J. ym. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43:1093–1098.

The Eurodiab Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I. *Diabetologia* 1999; 42:51–54.

Wang T.J, Pencina M.J. ym. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2008; 117(4):503–511. Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>.

WHO/IDF. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia 2006.

Wolden-Kirk H, Overbergh L. ym. Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011; 347(1-2):106–120. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720711004989>.

Wrancicz J, Szostak-Węgierek D. Health Outcomes of Vitamin D . Part II . Role in Prevention of Diseases. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2014; 65(4):273–279.

LIITTEET

Liite 1. Taulukossa esitellään tapaus-verrokkitutkimukset, tekijät ja tutkimusten sisältö

| Tekijä | Artikkeli | Julkaisu- vuosi | Tutkimus- tyyppi | Otoskoko | Millämen ryhmä? | Mikä maa? | Tutkimuksen aikaväli | D-vitamiinin määrä | Tulos |
|--|---|--------------------|---------------------|---|-------------------------------------|---|---|--|-------|
| Bener A. ym. | High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. | 2008 | Tapaus- verrokki | 170 T1D sairasta/170 kontrollia | T1D sairaita, ikä <16v | Qatari | Mittaus | Vermäyte, kalsidioli | Kyllä |
| Bin-Abbas B. S. ym. | Vitamin D levels in Saudi children with type 1 diabetes | 2011 | Tapaus- verrokki | 100 T1D sairasta/100 kontrollia | T1D kestänyt >5kk, keski-ikä 9v | Saudi-Arabia | Mittaus | Vermäyte, kalsidioli | Kyllä |
| Borkar VV. Ym. | Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes | 2010 | Tapaus- verrokki | 50 T1D sairasta/50 kontrollia | Juuri diagnosoitu T1D, ikä 6-12v | Pohjois-Intia | Mittaus | Vermäyte, kalsidioli | Kyllä |
| Gorham E. D. ym. | Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study | 2012 | Tapaus- verrokki | 1000 T1D sairasta/1000 kontrollia | Asepalveluksen jäseniä, ikä >17v | USA | Mittaukset | Vermäyte, kalsidioli | Kyllä |
| Mäkinen M. ym. | Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes | 2015 | Tapaus- verrokki | 126 T1D sairasta/126 kontrollia | Geneettinen riski T1D (kaikilla) | Suomi | Autovasta-aineiden ja kalsidiolin mittaukset 3kk iästä 3kk välein 2v ajan, sitten 6kk tai 1v välein, jos vasta-aineita ei kehitynyt. T1D tarkkailla loka noin 4,43v ja kontrollilla noin 6,05v | Vermäyte, kalsidioli | Ei |
| Stene L.C. ym. | Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, populationbased, case-control study | 2003 | Tapaus- verrokki | 545 T1D sairasta/1668 kontrollia | Ikä <15v | Norja | Ei | Kalanmaksajyvä 5ml (10 µg D- vitamiinia) | Ei |
| Stene L.C. ym. | Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type 1 diabetes in the offspring | 2000 | Tapaus- verrokki | 85 T1D sairasta/1071 kontrollia | T1D saatu <15v | Norja | Ei | Vermäyte, kalsidioli | Kyllä |
| The EURODIAB Substudy 2 Study Group | Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus | 1999 | Tapaus- verrokki | 820 T1D/2335 kontrollia | Diagnosoitu T1D <15-vuotiaana | Itävalta, Latvia, Liettua, Luxemburg, Romania, Bulgaria, Pohjois-Iranti (UK) | Ei | Saatinko imeväisenä (kyllä/ei) | Kyllä |

Liite 2. Taulukossa esitellään kohorttitutkimukset, tekijät ja tutkimusten sisältö

| Tekijä | Artikkeli | Julkaisu- vuosi | Tutkimus- tyyppi | Otoskoko | Millainen ryhmä? | Mikä maa? | Tutkimuksen aikaväli | D-vitamiinin määrä | Tulos |
|---|--|--------------------|---------------------|--|---|--------------|---|---|-------|
| Brekke H. K. ja Ludvigsson J. ym. | Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. | 2007 | Kohortti | 8805 osallistui kyselyihin, 8694 vasta-ainetutkimuksiin 1 vuoden jälkeen, 7766 vasta-ainetutkimuksiin 2 | Kaakkois- Ruotsin äidit ja vauvat | Ruotsi | 2,5v | ≥5 µg | Kyllä |
| Hyppönen E. ym. | Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study | 2001 | Kohortti | 81 kehitti T1D/10366 tutkittua | Poljois- Suomen äidit ja vauvat | Suomi | 1966 kerätty aineisto/1998 mennessä seurantakäynti | ≥50µg≤ | Kyllä |
| Littorin B. ym. | Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) | 2006 | Kohortti | 459 T1D sairasta, joista 138 kävi 8v jälkeen kontrollissa/208 kontrollia | Juuri diagnosoitu T1D, ikä 15- 34v | Ruotsi | Mittaus diagnoosissa ja 8 vuoden jälkeen kontrollissa | Vernäyte, kalsidioli | Kyllä |
| Marjamäki L. ym. | Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring | 2010 | Kohortti | 55 kehitti T1D/3723 tutkittua | Geneettinen riski T1D | Suomi | Autovasta-ainemittaus 3,6,12,18 ja 24 kk välein/sitten 12 kk välein tai 3 kk välein tarkkailu, tarkkailuaika n. 4,3v | 5.1 µg ruuasta, 1.3 µg lisäravinteina | Ei |
| Rose K. ym. | Influence of the vitamin D plasma level and vitamin D-related genetic polymorphisms on the immune status of patients with type 1 diabetes: a pilot study | 2012 | Kohortti | 63 T1D sairasta | T1D sairaita, keski-ikä 44,6v | Saksa | 2v | Vernäyte, kalsidioli | Kyllä |
| Simpson M. ym. | No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) | 2011 | Kohortti | 35 kehitti T1D/175 IA- positiivisia | Geneettinen riski T1D, ikä <8v | USA | Mittaukset | Saatiinko lapsena (kyllä/ei) + vernäyte | Ei |

Liite 3. Taulukossa esitellään poikkileikkaustutkimukset, tekijät ja tutkimusten sisältö

| Tekijä | Artikkeli | Julkaisu- vuosi | Tutkimus- tyyppi | Otoskoko | Millainen ryhmä? | Mikä maa? | Tutkimuksen aikaväli | D-vitamiinin määrä | Tulos |
|----------------------|--|--------------------|---------------------|--|---|------------|-------------------------|--------------------------|-------|
| Bierschenk L. ym. | Vitamin D levels in subjects with and without type 1 diabetes residing in a solar rich environment | 2009 | Poikkileikkaus | 153 kontrollia/46 juuri diagnoitua T1D/110 vakintunut T1D/106 koehenkilöllä T1D sukulaisia | Ikä <20v | USA | Ei | Verinäyte, kalsidioli | Ei |
| Mohr S. B. ym. | The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide | 2008 | Poikkileikkaus | Ilmaantuvuuden mukaan maittain | UVB-säteilyn yhteys <14v T1D sairaisiin | 51 aluetta | Ei | Ei | Kyllä |

Liite 4. Taulukossa esitellään interventiotutkimukset, tekijät ja tutkimusten sisältö

| Tekijä | Artikkelikieli | Julkaisu- vuosi | Tutkimus- tyyppi | Otoskoko | Millainen ryhmä? | Mikä maa? | Tutkimuksen alkaväli | D-vitamiinin määrä | Tulos |
|----------------|--|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|--------------|-------------------------|---|-------|
| Bock G. ym. | The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in | 2011 | Interventiotutkimus | 30 koeryhmässä/29 plaseboryhmässä | Terveitä, keski-ikä 34v | Itävalta | 3kk | D-vitamiinia 3500 μ g/kk tai manteliöljyä | Kyllä |
| Pitocco D. ym. | The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI) | 2006 | Avoin interventiotutkimus | 34 kalsitrioli/33 nikotiiniamidi | Juuri diagnosoitu T1D, keski-ikä 13,6v | Italia | 1v | Kalsitriolia 0.25 μ g | Kyllä |