

MAIJA E. MIETTINEN
FT, tutkija
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

LEENA KINNUNEN
FM, erikoistutkija
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

SUVI M. VIRTANEN
LT, ETM, professori
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Tampereen yliopisto ja Tampereen
yliopistollinen sairaala

Onko D-vitamiinista hyötyä diabeteksen ehkäisyssä ja hoidossa?

- Diabeetikoiden D-vitamiinivarannot ovat vähäisempiä kuin terveillä, eli veren kalsidiolipitoisuus on pienempi. Ei tiedetä, altistaako pieni kalsidiolipitoisuus diabetekselle vai onko se käynnistyneen tautiprosessin seuraus.
- D-vitamiinilisä voi hieman parantaa sokeritasapainoa niillä diabeetikoilla, joilla veren kalsidiolipitoisuus on pieni.
- Kansalliset toimenpiteet ja suositukset ovat paras tapa varmistaa riittävä D-vitamiinin saanti diabetesta sairastaville.

Diabetes on ryhmä erilaisia verensokerin säätelyyn liittyviä aineenvaihduntasairauksia, joilla voi olla toisistaan poikkeavia, sairauden riskiä lisääviä perinnöllisiä ja ympäristötekijöitä sekä erilainen sairauden kulku (1,2).

Yksimielisiä ollaan siitä, että D-vitamiinin puutoksesta on haittaa kaikkien terveydelle.

Sairaus luokitellaan tavallisimmin tyypin 1 ja tyypin 2 diabetekseen sekä raskausdiabetekseen. Silti muitakin tautimuotoja on, kuten hitaasti kehittyvä tyypin 1 diabeteksen alamuoto LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ja yhden geenin mutaatioon liittyvä, joskus jo neonataalidiabeteksena ilmenevä MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). Kaikkia tautimuotoja yhdistää veren suurentunut glukoosipitoisuus, joka pitkään jatkuessaan altistaa vakaville lisäsairauksille, kuten sydän- ja verisuonitaudeille.

Tyypin 1 diabetes on immuunivälitteinen sairaus, jossa haiman insuliinia tuottavat beetasolut vaurioituvat, ja tämä johtaa elinikäiseen ulkoisen insuliinin tarpeeseen. Tauti puhkeaa usein jo lapsena, ja sen ilmaantuvuus alle 15-vuotiailla on Suomessa maailman suurin (3).

Tyypin 1 diabetekseen sairastuu Suomessa vuosittain noin 500 alle 15-vuotiaasta lasta. Ilmaantuvuus on yli viisinkertaistunut 1950-lukuun verrattuna, mutta sen kasvu vaikuttaa viime vuosina taittuneen (4).

Tyypin 2 diabeteksessa ja raskausdiabeteksessa haiman beetasolut tuottavat insuliinia aina-

kin aluksi, mutta insuliinia ei synny riittävästi tai sen vaikutus on heikentynyt. Tyypin 2 diabetesta sairastaa noin puoli miljoonaa suomalaista, ja sen ilmaantuvuus Suomessa on eurooppalaista keskitasoa (5).

Raskausdiabetes vaikuttaa yleistyvän Suomessa. Vuonna 2017 se todettiin noin kuudenneksellä kaikista synnyttäjistä (6). Raskausdiabeteksella tarkoitetaan sokeriaineenvaihdunnan häiriötä, joka todetaan ensimmäistä kertaa raskauden aikana. Raskausdiabetes on merkki suurentuneesta riskistä sairastua myöhemmin tyypin 2 diabetekseen.

Liikunnalla ja terveellisellä ruokavaliolla voidaan ehkäistä tai siirtää tyypin 2 diabeteksen ja raskausdiabeteksen puhkeaminen. Tyypin 1 diabeteksen ehkäisyyn ei sen sijaan vielä tunnetta keinoja.

Suomalaisten elintavat ovat monin tavoin parantuneet viime vuosina. Tupakointi vähenee, samalla kun raittius ja liikunnallinen elämäntapa yleistyvät (5). Toisaalta väestön ikääntymisen ja lihavuuden yleistymisen suurentavat riskiä sairastua tyypin 2 diabetekseen (5). Ravintoon liittyvien tekijöiden merkitystä diabeteksen kaikkien tautimuotojen ehkäisyssä ja hoidossa tutkitaan nyt aktiivisesti (7). Yksi tutkituimmista kohteista on D-vitamiini.

Kasvulle ja hyvinvoinnille elintärkeä vitamiini

Auringonvalon UV-säteily käynnistää iholla D-vitamiinin synteesin, joka on tärkein elimistön D-vitamiinivarantojen määrään vaikuttava tekijä. D-vitamiinia saadaan myös ravinnosta ja vitamiinilisistä. Sekä iholla syntyvä että ravinnosta saatava D-vitamiini hydroksyloituu maksassa

KIRJALLISUUSLUETTELO
verkossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 38/2019



kalsidioliksi eli 25(OH)D-vitamiiniksi, joka on D-vitamiinin inaktiivinen varastomuoto. Veren kalsidiolipitoisuuden mittausta käytetään yleisesti antamaan kuva elimistön D-vitamiinivaroista.

Kalsidiolipitoisuuteen vaikuttavat auringonvalon määrän ja ravitsemuksen lisäksi elintavat sekä monet fysiologiset tekijät. Esimerkiksi tupakointi ja runsas rasvakudos pienentävät, kun taas liikunta lisää D-vitamiinivaroja (8). Myös perinnölliset tekijät vaikuttavat veren kalsidiolipitoisuuteen (9).

On mahdollista, että D-vitamiinin vaikutukset immuunijärjestelmään ovat lapsella erilaisia kuin aikuisella.

Munuaisissa kalsidioli hydroksyloituu tarpeen mukaan biologisesti aktiiviseksi D-vitamiiniksi eli kalsitrioliksi. D-vitamiinia aktivoivaa entsyymiä syntyy monissa muissakin kudoksissa, jolloin D-vitamiini voi muuttua biologisesti aktiiviseen muotoon myös paikallisesti esimerkiksi immuunijärjestelmän kudoksissa (10).

Aktiivinen D-vitamiini toimii elimistössä hormonin tavoin. Se edesauttaa muun muassa kalsiumin imeytymistä suolistosta ja on siten oleellinen sekä luukudoksen kehitymiselle lapsuudessa että sen ylläpidolle aikuisena. D-vitamiini vaikuttaa myös immuunijärjestelmän toimintaan muun muassa hillitsemällä tulehdusta (11–13). Aktiivisen D-vitamiinin vaikutukset välittyvät lähinnä D-vitamiinireseptorien kautta. Näitä reseptoreita on monissa kudoksissa. Aktivoituessaan ne vaikuttavat suoraan satojen geenien toimintaan (14,15).

Veren pieni kalsidiolipitoisuus yhdistyy suurempaan kuolleisuuteen ja moniin kroonisiin sairauksiin, kuten diabetekseen, autoimmuunitauteihin, sydän- ja verisuonitauteihin sekä syöpiin (16,17). On houkuttelevaa ajatella, että D-vitamiinilisää voitaisiin käyttää näiden sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn.

D-vitamiinin ja diabeteksen yhteydestä runsaasti epidemiologista näyttöä

Diabetesta sairastavilla on todettu olevan vertailuhenkilöitä pienempi veren kalsidiolipitoisuus (18–20). Pitoisuus on pieni varsinkin niillä tyyppin 2 diabeetikoilla, joiden sokerasapaino on huono tai jotka ovat sairastaneet pitkään (18).

Pieni pitoisuus yhdistyy tilastollisesti myös diabeteksen aiheuttamien lisäsairauksien suurentuneeseen riskiin (21).

Viitteitä on myös siitä, että veren pieni kalsidiolipitoisuus edeltää diabetekseen sairastumista. Useissa laajoissa väestötutkimuksissa on havaittu, että veren pieni kalsidiolipitoisuus yhdistyy suurentuneeseen riskiin sairastua myöhemmin tyyppin 2 diabetekseen. Yhteys on havaittu sekä niillä, joilla on jo ollut diabetesta ennakoivia lieviä häiriöitä sokeriaineenvaihdunnassa, että niillä, joiden sokeriaineenvaihdunta on mittaushetkellä ollut normaali (22–24).

Tyyppin 1 diabeteksessa tulokset taudin puhkeamista edeltävien kalsidiolipitoisuuksien yhteydestä sairastumisriskiin ovat ristiriitaisia. Väestöpohjaisessa Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohorttitutkimuksessa riisitauti ja lapsen vähäinen D-vitamiinilisen käyttö ensimmäisen ikävuoden aikana yhdistyivät suurentuneeseen tyyppin 1 diabeteksen riskiin (25). On huomionarvoista, että 1960-luvulla lapsille suositeltu D-vitamiinilisä oli 50 µg vuorokaudessa (nykyisin 10 µg).

Myös neljän maan aineistoja hyödyntävässä TEDDY-tutkimuksessa havaittiin tilastollinen yhteys veren pienellä kalsidiolipitoisuudella varhaislapsuudessa ja tyyppin 1 diabeteksen tautiprosessiin liittyvällä autoimmunitetilla (26). Yhteys oli vahvempi niillä, joilla on tiettyjä D-vitamiinireseptorin perinnöllisiä muotoja, mutta kaiken kaikkiaan yhteys oli melko heikko.

Kahdessa muussa syntymäkohorttitutkimuksessa (DIPP- ja DAISY-tutkimukset), joihin osallistui tyyppin 1 diabetekselle perinnöllisesti alttiita lapsia, ei todettu yhteyttä lapsen veren kalsidiolipitoisuuden ja sairastumisriskin välillä (27,28). DIPP-tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä myöskään napaveren kalsidiolipitoisuuden ja tyyppin 1 diabeteksen tai siihen liittyvän autoimmunitetin välillä (29).

Norjassa toteutetussa tutkimuksessa havaittiin yhteys äidin veren raskaudenaikaisen pienen kalsidiolipitoisuuden ja lapsen suurentuneen diabetesriskin välillä (30). Lähes vastaavalla asetelmalla toteutetussa suomalaistutkimuksessa yhteyttä ei todettu (31). Norjalaisäideillä D-vitamiinin puutos oli selvästi harvinaisempaa kuin suomalaisilla. Lisäksi veren kalsidiolipitoisuus mitattiin Norjassa raskauden viimeisen kolmanneksen ja Suomessa raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Nämä tekijät voivat selittää erilaista tulosta.

D-vitamiinin aineenvaihduntaan vaikuttavien useiden eri geenien yleisellä perinnöllisellä vaihtelulla on havaittu yhteyksiä sekä tyypin 1 ja tyypin 2 diabetekseen että raskausdiabetekseen (32–34). Veren kalsidiolipitoisuus yhdistyy lisäksi joihinkin HLA-geenialueen geeneihin (35), joskaan ei suoraan niihin, joiden merkitys on tyypin 1 diabeteksen kannalta oleellisin (HLA-DR- ja HLA-DQ-geenit).

Suomessa elintarvikkeiden D-vitamiinointi ja D-vitamiinia sisältävien vitamiinilisten käytön yleistyminen ovat johtaneet D-vitamiininpuutoksen vähenemiseen (36). Samaan aikaan kun D-vitamiinitilanne on parantunut, tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden kasvu on taittunut (37). Epidemiologinen näyttö ei kuitenkaan vastaa kysymykseen kausaliteetista. Sen perusteella ei siis voida päätellä, onko D-vitamiinillisillä mahdollista estää diabeteksen puhkeaminen tai hoitaa jo puhjennutta sairautta.

Interventiotutkimusten tulokset ristiriitaisia

Interventiotutkimuksissa on selvitetty D-vitamiinilisän tehoa lähinnä tyypin 2 diabeteksen hoidossa ja ehkäisyssä. Tyypin 1 diabeteksen ehkäisyyn tähtäävien interventiotutkimusten tuloksia ei toistaiseksi ole käytettävissä.

D-vitamiinilisän vaikutusta sokeriaineenvaihduntaan ja tyypin 2 diabeteksen riskiin on selvitetty satunnaistetuilla kontrolloiduilla interventiotutkimuksilla (RCT). Kovin selkeitä tuloksia ei ole toistaiseksi saatu, eivätkä myöskään näistä tutkimuksista tehdyt meta-analyysit ole tuloksiltaan yhdenmukaisia (38–40).

Meta-analyysissä, jossa tarkasteltiin 24:ää satunnaistettua koetta (38), arvioitiin D-vitamiinilisän vaikutusta tyypin 2 diabetesta sairastavien sokeriaineenvaihduntaan. Analyysissä todettiin paastosokeri- ja HbA_{1c}-arvojen sekä insuliiniresistenssiä mittaavien arvojen pienentyneen merkitsevästi. D-vitamiinilisä 100 µg päivässä arvioitiin vähimmäisannokseksi, jolla tyypin 2 diabeetikkojen sokeriaineenvaihduntaan saadaan aikaan hyödyllisiä vaikutuksia.

Toisessa meta-analyysissä arvioitiin niin ikään D-vitamiinilisän vaikutusta tyypin 2 diabetesta sairastavien sokeriaineenvaihduntaan. Meta-analyysiin hyväksyttiin mukaan 22 satunnaistettua koetta (39), jotka olivat osaksi samoja kuin Mirhosseinin ym. (2017) tekemässä meta-analyysissä (38). Tässä analyysissä D-vitamiini-

lisä yhdistyi merkitsevästi ainoastaan pieneen laskuun veren HbA_{1c}-arvoissa.

D-vitamiinilisän vaikutusta diabeteksen ehkäisyssä, eli ei-diabeetikkojen sokeriaineenvaihduntaan ja diabetesriskiin, arvioitiin 23 satunnaistettua koetta kattavassa meta-analyysissä (40). Siinä todettiin, että tutkimukseen osallistuneiden painoindeksi ja veren kalsidiolipitoisuus alkutilanteessa vaikuttivat lopputuloksiin. Paastosokeriarvot pienenevät merkitsevästi niillä, joiden painoindeksi oli alkutilanteessa alle 25 tai veren kalsidiolipitoisuus oli 50–75 nmol/l. Insuliiniresistenssissä havaittiin merkitsevä lasku niillä, joiden veren kalsidiolipitoisuus oli alkutilanteessa yli 75 nmol/l. Tyypin 2 diabeteksen riski pieneni niillä, joilla oli alkutilanteessa sairastumista ennakoiva sokeriaineenvaihdunnan muutos, sekä niillä, joiden painoindeksi oli 25–30. Diabetesriskiä pienensivät tehokkaimmin D-vitamiiniannokset, jotka olivat yli 50 µg päivässä.

Tulosten epäjohdonmukaisuus selittynee vaihtelevilla koeasetelmilla. Esimerkiksi tutkimukseen osallistujien määrä oli usein pieni, ja he olivat eri-ikäisiä, eripainoisia, heidän verensä kalsidiolipitoisuus alkutilanteessa oli erilainen, samoin sokeriaineenvaihdunnan tila mitattuna esimerkiksi paastosokeriarvolla, HbA_{1c}-arvolla tai insuliiniresistenssillä. Suurta vaihtelua oli myös D-vitamiinilisän suuruudessa ja tutkimuksen kestossa.

Tutkimustulosten epäjohdonmukaisuutta selittänee osaltaan myös se, että tyypin 2 diabetes ei ole yksi sairaus vaan ryhmä erilaisia sokeriaineenvaihdunnan häiriöihin liittyviä sairauksia. Diabeteksen luokittelua onkin ehdotettu uusittavaksi jakamalla tyypin 2 diabetesta sairastavat neljään alaryhmään (41).

Näyttää siltä, että D-vitamiinillisillä voidaan hieman parantaa diabetesta sairastavien sokeriastasapainoa, erityisesti jos veren kalsidiolipitoisuus on lähtötilanteessa pieni. Diabeteksen ehkäisyyn ja hoidon parantamiseen tähtäävien laajojen, pitkäkestoisten ja hyvin toteutettujen interventiotutkimusten tuloksia joudutaan kuitenkin vielä odottamaan.

Onko D-vitamiinin puutos sairauden syy vai seuraus?

Havaitut yhteydet veren pienen kalsidiolipitoisuuden ja kroonisten sairauksien välillä tulkitaan yleisessä keskustelussa usein niin, että pie-

SIDONNAISUUDET

Maija E. Miettinen, Leena Kinnunen,
Suvi Virtanen: Ei sidonnaisuuksia.

ni pitoisuus altistaa krooniseen sairaudelle, kuten diabetekselle, tai että D-vitamiinilisällä voidaan ehkäistä diabetesta. Mutta onko näin ja mitä veren pieni kalsidiolipitoisuus kertoo?

Syy-seuraussuhdetta eli kausaliteettia on perinteisesti tutkittu satunnaistetuilla kokeilla, joissa jatkuttavat jaetaan altistettaviin ja verrokkeihin satunnaisesti. Kausaliteettia voidaan tutkia myös käyttämällä mendeliaanista satunnaistamista (MR; mendelian randomization).

Lienee viisainta suunnata voimavarat toimenpiteisiin, joilla varmistetaan riittävä D-vitamiinin saanti koko väestölle.

MR-menetelmässä valitaan altistuneiden ryhmään ne, joilla on tutkittuun ominaisuuteen vaikuttava geenivariantti/geenivariantteja. Verokkiryhmäältä ne puuttuvat. Menetelmässä oletetaan, että geenivariantit siirtyvät sukupuolvelta toiselle satunnaisesti ja että myös sekoittavat tekijät jakautuvat satunnaisesti näissä ryhmissä. Tilastolliset analyysit ovat molemmissa menetelmissä samankaltaiset (42,43).

Valitun geenivariantin/geenivarianttien tulee vaikuttaa vain tutkittuun ominaisuuteen (esimerkiksi veren kalsidiolipitoisuuteen). Sillä ei siis saisi olla pleiotrooppisia vaikutuksia. Menetelmä vaatii perusteellista tietoa geenivarianttien vaikutuksista ja yleensä varsin suuria aineistoja. Tunnetaan lukuisia geenivariantteja, joilla on vaikutusta veren kalsidiolipitoisuuteen ja joita on hyödynnetty MR-menetelmään perustuvissa tutkimuksissa.

Joissakin tutkimuksissa on pystytty osoittamaan kausaalinen yhteys pienen kalsidiolipitoisuuden ja tyypin 2 diabeteksen välillä (44), mutta on myös tutkimuksia, joissa yhteyttä on pidetty epätodennäköisenä (45).

On huomattu, että terveillä aikuisilla, jotka käyvät esimerkiksi polvileikkauksessa tai synnyttävät, veren kalsidiolipitoisuus romahtaa vain tuntien kuluessa leikkauksen tai synnytyksen jälkeen palautuakseen vähitellen seuraavien kuukausien aikana (46,47). On myös havaittu, että kroonisesti sairailta veren kalsidiolipitoisuus suurenee tietyllä samansuuruisella D-vitamiinilisällä hitaammin kuin vertailuhenkilöillä (48).

Näiden havaintojen perusteella vaikuttaa siltä, että veren D-vitamiinivarannot reagoivat

puolustusjärjestelmän sekä äkilliseen että krooniseen aktivoitumiseen. Solutason tutkimukset ovatkin paljastaneet, että D-vitamiinin aktiivinen muoto voi joltakin osin vaikuttaa immuunijärjestelmän ohjauksessa tärkeiden sytokiini-erittymiseen: tulehdusta lisäävien sytokiini-eritys vähenee, ja tulehduksesta suojaavien sytokiini-eritys lisääntyy (49,50).

Vaikuttaa siltä, että veren pieni kalsidiolipitoisuus kertoo riittämättömästä D-vitamiinin saannista, lisääntyneestä tulehduksesta tai molemmista. On arveltu, että diabetes ja siihen liittyvät immuunijärjestelmän muutokset saattavat myös muuttaa D-vitamiinin aineenvaihduntaa, mikä voisi heijastua pienempänä veren kalsidiolipitoisuutena (51).

Diabeteksen koe-eläinmallilla toteutetun hiljattain julkaistun suomalaistutkimuksen mukaan diabetes sekä vähentää D-vitamiinin aktivoitumiseen liittyvän entsyymin tuottoa (CYP2R1-geeni) että lisää D-vitamiinia hajottavan entsyymin tuottoa (CYP24A1-geeni) (52).

On mahdollista, että D-vitamiinin vaikutukset immuunijärjestelmään ovat lapsella erilaisia kuin aikuisella, erityisesti kolmen ensimmäisen ikävuoden aikana, kun puolustusjärjestelmä vasta kehittyy. Nyt tutkitaankin aktiivisesti D-vitamiinin yhteyksiä muun muassa pienten lasten suoliston tulehduksesta kuvaaviin merkkiaineisiin, matala-asteiseen tulehdukseen ja suoliston mikrobistoon.

Lopuksi

Toistaiseksi ei ole juurikaan näyttöä, että D-vitamiinilisästä olisi merkittävää hyötyä diabeteksen hoidossa tai ehkäisyssä. Julkaistujen tutkimusten ja meta-analyysien tulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia sekä vaihtelevien tutkimusasetelmien että diabeteksen monimuotoisuuden takia. Meneillään on laajoja interventiotutkimuksia, joiden tulokset antanevat aikanaan luotettavamman kuvan asiasta. Yksimielisiä ollaan siitä, että D-vitamiinin puutoksesta on haittaa kaikkien ihmisten terveydelle. Lienee siis viisainta suunnata voimavarat niihin toimenpiteisiin, joilla varmistetaan riittävä D-vitamiinin saanti koko väestölle – diabetesta sairastavat mukaan luettuna. ●

ENGLISH SUMMARY

www.laakarilehti.fi

in english

Is vitamin D useful in preventing and treating diabetes?

MAIJA E MIETTINEN

Ph.D., Postdoctoral Researcher
National Institute for Health and
Welfare
maija.miettinen@thl.fi

LEENA KINNUNEN
SUVI M VIRTANEN

Is vitamin D useful in preventing and treating diabetes?

Epidemiological studies have shown that people with any type of diabetes have lower levels of serum calcidiol (the major circulating metabolite of vitamin D) compared to their disease-free peers. Low serum calcidiol levels may also precede disease onset. However, it is not clear whether a low serum calcidiol level is a causal risk factor for type 1, type 2 or gestational diabetes, or rather a consequence of the initiated disease process and increased inflammation.

Intervention trials have been conducted to find out whether vitamin D supplementation can be used to treat, delay or even prevent diabetes. The results have been conflicting. However, it seems that vitamin D supplementation at a relatively high dose may slightly improve glycemic control among subjects with diabetes and with pre-diabetes. Improvements have been seen especially among those who were vitamin D deficient before the intervention. The trials conducted so far are, however, small and heterogeneous with varying lengths and doses of supplementation. The ongoing large long-term trials of high quality to prevent or treat diabetes have not reported their results yet.

The evidence supporting additional vitamin D supplementation in people with diabetes or pre-diabetes to improve glycemic control is not very strong. Nevertheless, keeping serum calcidiol levels in the target range is important and beneficial for the overall health of everyone. Therefore, rather than starting new intervention trials with subjects with diabetes or with an increased risk of the disease, national actions to ensure sufficient vitamin D intake of the whole population are preferred.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Ilonen J, Hammis A, Laine AP ym. Patterns of β -cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life. *Diabetes* 2013;62:3636–40.
- 2 Prasad RB, Groop L. Precision medicine in type 2 diabetes. *J Intern Med* 2019;285:40–8.
- 3 Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J ym. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019;62:408–17.
- 4 Harjutsalo V, Sund R, Knip M ym. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310:427–8.
- 5 THL. Kansallinen FinTerveys-tutkimus 2017. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>
- 6 THL. Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnyttykset ja vastasyntyneet 2017. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2018103146930>
- 7 Wang DD, Hu FB. Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:416–26.
- 8 Miettinen ME, Kinnunen L, Leiviskä J ym. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: population-based cross-sectional study (FIN-D2D). *PLoS One* 2014;7:9.
- 9 Wang TJ, Zhang F, Richards JB ym. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;17:376:180–8.
- 10 Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther* 2010;23:2–12.
- 11 Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26–34.
- 12 Chagas CE, Borges MC, Martini LA ym. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* 2012;4:52–67.
- 13 Prietl B, Treiber G, Pieber TR ym. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5:2502–21.
- 14 Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S–95S.
- 15 Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Archives Biochem Biophys* 2012;523:123–33.
- 16 Wang H, Chen W, Li D ym. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis* 2017;8:346–53.
- 17 Heath AK, Kim IY, Hodge AM ym. Vitamin D status and mortality: a systematic review of Observational studies. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(3).
- 18 Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25(OH)D in diabetes mellitus type 2: Relation to glycaemic Control. *J Clin Diagn Res* 2013;7:2686–8.
- 19 Feng R, Li Y, Li G ym. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108(3):e71–5.
- 20 Poel YH, Hummel P, Lips P ym. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012;23:465–9.
- 21 Yilmaz H, Kaya M, Sahin M ym. Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr* 2012;6:28–31.
- 22 Wu F, Juonala M, Pitkänen N ym. Both youth and long-term vitamin D status is associated with risk of type 2 diabetes mellitus in adulthood: a cohort study. *Ann Med* 2018;50:74–82.
- 23 Pannu PK, Piers LS, Soares MJ ym. Vitamin D status is inversely associated with markers of risk for type 2 diabetes: A population based study in Victoria, Australia. *PLoS One* 2017; Jun 2;12(6):e0178825.
- 24 Lucato P, Solmi M, Maggi S ym. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;100:8–15.
- 25 Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.
- 26 Norris JM, Lee HS, Frederiksen B ym. Plasma 25-Hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity. *Diabetes* 2018;67:146–54.
- 27 Mäkinen M, Mykkänen J, Koskinen M ym. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:723–9.
- 28 Simpson M, Brady H, Yin X 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;54:2779–88.
- 29 Mäkinen M, Löyttyniemi E, Koskinen M ym. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations at birth in children screened for HLA-DQB1 conferred risk for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2277–85. doi: 10.1210/jc.2018-02094.
- 30 Sørensen IM, Jøner G, Jenum PA ym. Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012;61:175–8.
- 31 Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L ym. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia* 2012;55:1291–4.
- 32 Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387:2331–9.
- 33 Wang Y, Wang O, Li W ym. Variants in vitamin D binding protein gene are associated with gestational diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1693.
- 34 Zostautiene I, Jorde R, Schirmer H ym. Genetic variations in the vitamin D receptor predict type 2 diabetes and myocardial infarction in a community-based population: The Tromsø Study. *PLoS One* 2015;23;10(12):e0145359.
- 35 Miettinen ME, Kinnunen L, Harjutsalo V ym. Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with HLA-B, -DRB1 and -DQB1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:128–31.
- 36 Raulio S, Erlund I, Männistö S ym. Successful nutrition policy: improvement of vitamin D intake and status in Finnish adults over the last decade. *European Journal of Public Health* 2017;27:268–73.
- 37 Mäkinen M, Simell V, Mykkänen J ym. An increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations preceded a plateau in type 1 diabetes incidence in Finnish children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11): E2353–6.
- 38 Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M ym. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A meta-analysis. *Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3097–110.
- 39 Lee CJ, Iyer G, Liu Y ym. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *J Diabetes Complications* 2017;31:1115–26.
- 40 He S, Yu S, Zhou Z ym. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2018;8:475–84.
- 41 Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A ym. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:361–9.
- 42 Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. *Lancet* 1986;1:507–8.
- 43 Hyppönen E. Epidemiologisen tutkimuksen uudet menetelmät. *Duodecim* 2007;123:379–80.
- 44 Lu L, Bennet DA, Millwood IY ym. Association of vitamin D with risk of type 2 diabetes: A Mendelian randomisation study in European and Chinese adults. *PLoS Med* 2018 May 2;15(5):e1002566.
- 45 Ye Z, Sharp SJ, Burgess S ym. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:35–42.
- 46 Reid D, Toole BJ, Knox S ym. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1006–11.
- 47 Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP ym. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur J Nutr* 2013;52:1115–25.
- 48 Bhargava P, Steele SU, Waubant E ym. Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to vitamin D supplementation compared to healthy controls. *Mult Scler* 2016;2:753–60.
- 49 Carvalho JTG, Schneider M, Cuppari L ym. Cholecalciferol decreases inflammation and improves vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One* 2017;12(6):e0179540.
- 50 Sommer A, Fabri M. Vitamin D regulates cytokine patterns secreted by dendritic cells to promote differentiation of IL-22-producing T cells. *PLoS One* 2015;10(6):e0130395.
- 51 Anderson RL, Ternes SB, Strand KA ym. Vitamin D homeostasis is compromised due to increased urinary excretion of the 25-hydroxycholecalciferol-vitamin D-binding protein complex in the Zucker diabetic fatty rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299(6):E959–67.
- 52 Aatsinki SM, Elkhwanky MS, Kummum O ym. Fasting-induced transcription factors repress vitamin D bioactivation, a mechanism for vitamin D deficiency in diabetes. *Diabetes* 2019;68:918–31. doi: 10.2337/db18-1050. Epub 2019 Mar 4.