

D-vitamiini ja tyypin 1 diabetes

Seerumin 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuus ja tyypin 1 diabeteksen riski lapsilla

MARJAANA MÄKINEN



Kuva: Olli Jakonen

FT, lastentautioppi
Medicity, Turku
marjaana.makinen@utu.fi

Seerumin D-vitamiinin on todettu olevan yhteydessä joihinkin autoimmuunisairauksiin. Kirjoittaja havaitsi, että seerumin D-vitamiinitasot olivat DIPP-tutkimukseen osallistuneilla lapsilla matalia. Suoraa yhteyttä tyypin 1 diabetekseen ei kuitenkaan löytynyt.

Kirjoittajalle myönnettiin Suomen Diabetes-tutkijoiden ja diabetologien yhdistyksen Nuori diabetestutkija -palkinto vuonna 2020.

Tyypin 1 diabetes on Suomessa yleisempää kuin missään muualla maailmassa. Taudin ilmaantuvuus nousi vuoteen 2006 asti, minkä jälkeen se tasoittui (1). Syytä tähän ei tiedetä. Yhtenä selittävänä tekijänä on nostettu esiin D-vitamiini. D-vitamiinin tiedetään olevan yhteydessä joihinkin autoimmuunisairauksiin, ja sen saanti oli melko vähäistä ennen maitotuotteiden D-vitamiinoinnin aloittamista vuonna 2003.

D-vitamiini on sekosteroidi, jota saadaan ruoasta ja lisäravinteista ja jota muodostuu iholla auringon ultraviolettisäteilyn ansiosta (kuva 1 sivulla 19). Sen varastomuotona toimii 25-hydroksi-D-vitamiini eli kalsidioli, jonka pitoisuuksia mittaamalla voidaan arvioida D-vitamiinin saannin riittävyttä. Tavoitearvona pidetään 50 nmol/l ylittävää seerumipitoisuutta.

Väitöskirjatutkimukseni tavoitteina oli luoda yleiskatsaus suomalaislasten seerumin 25-hydroksi-D-vitamiinin eli kalsidiolin pitoisuuksista yleensä sekä kartoittaa pitoisuuksiin vaikuttavia tekijöitä. Tavoitteena oli lisäksi selvittää, eroavatko kalsidiolipitoisuudet vasta-ainenegatiivisilla ja sellaisilla lapsilla, joille kehitetty tyypin 1 diabetekseen liittyviä autoimmuuniteetin käynnistymisestä kertovia vasta-aineita tai jotka sairastuvat tyypin 1 diabetekseen. Kalsidiolipitoisuus tutkitiin syntymähetkellä ja myöhemmin lapsuudessa.

DIPP-aineisto pohjana

Työssä tutkin vuosina 1994–2004 syntyneitä lapsia, jotka osallistuivat tyypin 1 diabeteksen ehkäisemiseen ja ennustamiseen tähtäävään DIPP-tutkimukseen Turun, Oulun ja Tampereen yliopistosairaaloissa. DIPP-tutkimus käynnistyi Turussa vuonna 1994 ja jatkuu vähän eri käyntiväleillä edelleen kaikilla tutkimuspaikkakunnilla (2).

Tutkittavilla lapsilla on HLA-geenilokuksen tiettyihin geenialleleihin (HLA-DQB1, HLA-DQA1 tai HLA-DRB1) assosioitunut suurentunut riski sairastua

tyypin 1 diabetekseen, ja heidät rekrytoidaan tutkimukseen vastasyntyneinä. Heistä otettiin verinäytteet vasta-ainemääritystä varten paikkakunnasta riippuen kahden vuoden ikään saakka 3–6 kuukauden välein ja sen jälkeen 6–12 kuukauden välein aina 15 ikävuoteen tai diabetekseen sairastumiseen asti. Näitä samoja näytteitä hyödynnettiin tässä tutkimuksessa.

Ensimmäisessä väitöskirjan osatyössä (3) tutkin kalsidiolipitoisuuksia 5 334 seeruminäytteestä 387 terveeltä turkulaislapselta (taulukko 1 sivulla 20) ja selvitin, kuinka voimakkaasti pitoisuudet vaihtelevat vuodenaikojen mukaisesti suomalaislapsilla eri sukupuolilla eri kalenterivuosina syntymästä 12 ikävuoteen sekä miten niihin vaikutti maitotuotteiden D-vitamiinoinnin aloitus vuonna 2003.

Tutkimuksessa selvitettiin, miten kotikaupungin (Turku, Tampere tai Oulu) leveysaste vaikuttaa seerumin kalsidiolipitoisuuteen lapsilla.

Toisessa osatyössä (4) vertasin myöhemmin diabetekseen sairastuneiden ja terveiden verrokien näytteitä kolmen kuukauden iästä aina sairastumiseen asti ja tutkin, oliko seerumin kalsidiolipitoisuuksissa eroja yleisesti tai jossain ikäpisteessä tai jonain vuodenaikana. Verrokkit oli kohdennettu iän (syntymäaika kuukauden sisään), sukupuolen, tutkimuspaikan ja HLA-DQB1:n mukaisesti, ja heiltä otettiin mukaan näytteet samalta ajalta kuin sairastuneilta.

Moni sairastuneista oli vasta-ainepositiivinen pitkään ennen sairastumistaan, minkä takia heitä seurattiin tiheämmin ja heiltä oli enemmän näytteitä kuin verrokeilta. Osa analyyseistä tehtiinkin aineistolla, jossa näytteet oli kohdennettu tapaus-verrokkipareittain. Näissä analyyseissä seeruminäytteitä oli 3 060 näiltä samoilta 252 lapselta. Lisäksi analysoin, onko lasten D-vitamiinimäärissä paikkakuntakohtaisia (Turku 60° N – Tampere 61° N – Oulu 65° N) eroja, jotka voisivat johtua ultraviolettisäteilyn erilaisesta määrästä eri leveyspiireillä.

Kolmannessa osatyössä (5) tutkin kalsidiolipitoisuuksia syntymähetkellä otetuista napaseeruminäytteistä 764 lapselta ja tarkastelin näytteiden välisiä eroja. Lapsista 250 oli sairastunut vuoden 2012 loppuun mennessä tyypin 1 diabetekseen, 250 oli heidän kohdennettuja verrokkejaan, 132 lasta oli pysyvästi

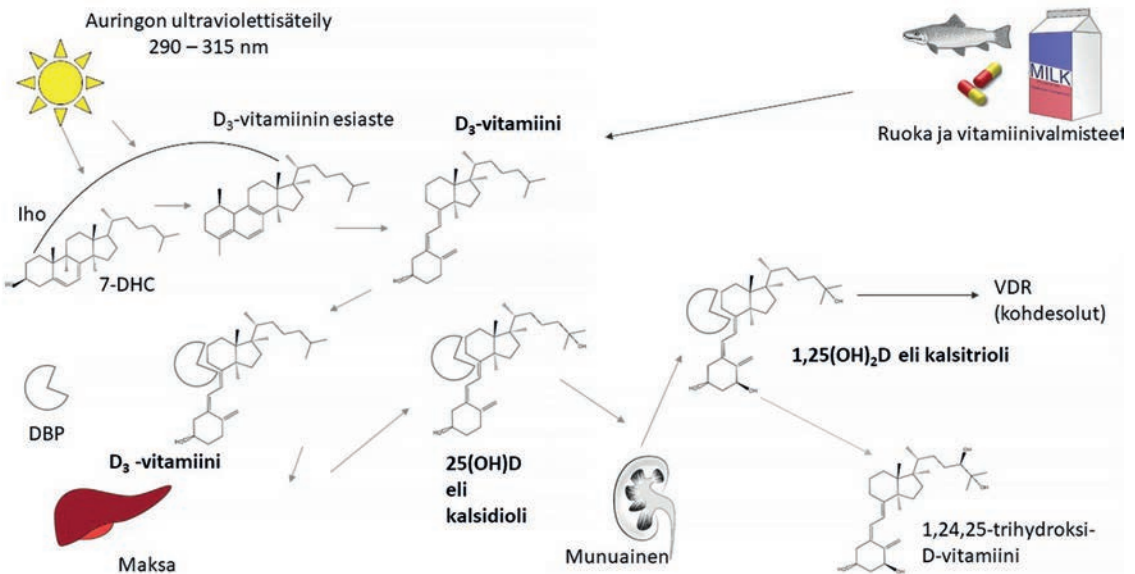
vasta-ainepositiivisia ja 132 lasta heidän verrokkejaan. Verrokkit olivat seurannassa vasta-ainenegatiivisia ja heidät kohdennettiin tapauslapsiin iän (30 päivän sisään), sukupuolen ja tutkimuskeskuksen mukaan. Napaseeruminäytteet kuvastavat äidin raskaudenaikaista D-vitamiinitasoa.

D-vitamiointi näkyy, paikkakunta vaikuttaa

Vuonna 2003 Suomessa aloitettiin maitotuotteiden ja muutamien muiden elintarvikkeiden laajamittainen D-vitamiointiohjelma. Se näkyi seerumin kalsidiolipitoisuuksissa niin, että terveillä yli kaksivuotiailla lapsilla pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat vuodesta 2003 alkaen kuin sitä ennen, kun taas alle kaksivuotiailla erot olivat vähäisempiä eivätkä tilastollisesti merkitseviä (kuva 2 sivulla 20).

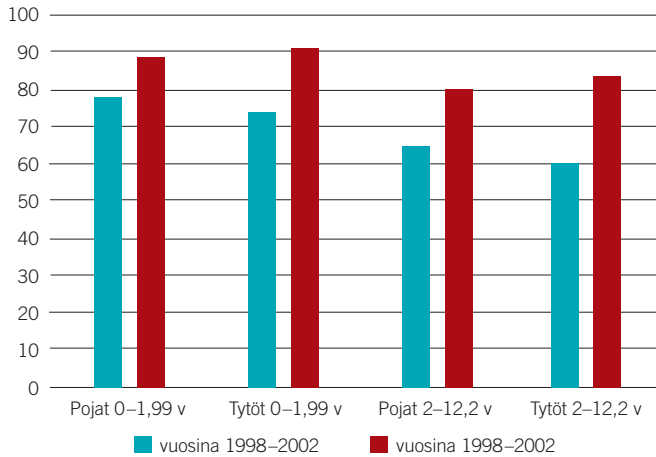
Vuodenaikavaihtelu oli huomattavaa yli kaksivuotiailla ja laajuudeltaan samanlaista ennen ja jälkeen vuoden 2003. Yksittäisiä alle 50 nmol/l -kalsidiolipitoisuuksia oli noin 70 %:lla lapsista vuosina 1998–2002, kun taas 2003–2006 niitä löytyi enää noin 37 %:lla lapsista. Yksilöllinen kalsidiolipitoisuuden vaihtelu oli suurta, ja keskimäärin pitoisuudet olivat 60 nmol/l tai enemmän.

Seurantatutkimuksessa havaittiin, että seerumin kalsidiolipitoisuuksissa ei ollut eroa tyypin 1 dia-



Kuva 1. D-vitamiinin kiertokulku elimistössä yksinkertaistettuna. Auringon ultraviolettisäteilyn ansiosta iholla muodostuu 7-dehydrokolesterolista D₃-vitamiinin esiastetta, joka muuttuu D-vitamiiniksi. D-vitamiinia saadaan myös ruoasta ja lisäravinteista. Verenkierrossa eri D-vitamiinimuodot kulkevat pääasiassa D-vitamiinin sitojaproteiiniin kytkeyntyneinä. Maksassa D-vitamiinista muodostuu kalsidiolia, ja siitä pieni osa muuntuu munuaisissa biologisesti aktiiviseksi 1,25-dihydroksi-D-vitamiiniksi eli kalsitrioliksi. Kalsitrioli sitoutuu solujen D-vitamiinireseptoreihin, ja ylimäärä muuntuu vähitellen 1,24,25-trihydroksi-D-vitamiiniksi, joka poistuu sappinesteen mukana. Seerumin kalsidiolin puoliintumisaika on noin kolme viikkoa, kun taas kalsitriolilla se on vain muutama tunti.

	Lapsia yhteensä	Näytteitä yhteensä	Tyttöjä	Poikia	Turkulaisia	Oululaisia
1. osatyö: Terveet turkulaislapset	387	5334	154	233	387	-
2. osatyö: Sairastumisen vaikutus	252	3702 (3060)	124	128	168	54
3. osatyö: Syntymähetken tasot	764	764	310	454	266	274



Kuva 2. Yli ja alle kaksivuotiaiden lasten seeruminäytteiden kalsidiolipitoisuudet (nmol/l) ennen maitotuotteiden laajaa D-vitamiinointia vuosina 1998–2002 ja D-vitamiinoinnin jälkeen vuosina 2003–2006. Suositeltavana pitoisuutena pidetään 50 nmol/l ylittävää tasoa.

Korkeimmat kalsidiolin mediaanipitoisuudet olivat puolivuotiailla, noin 85 nmol/l, ja matalimmat nelivuotiailla, noin 60 nmol/l.

betekseen sairastuneilla ja kohdennetuilla verrokeilla missään ikäasteessa tai minään vuodenaikana. Eroja ei löytynyt myöskään vasta-aineiden muodostumiseen tai sairastumisikään liittyen. Tässä kalsidiolipitoisuuksien seuranta tutkimuksessa keskimääräinen tyypin 1 diabetekseen sairastumisikä oli 4,5 vuotta, mutta paikkakuntakohtaiset erot olivat suuria. Turun aineistossa mediaanisairastumisikä oli 6,5 vuotta, Oulun aineistossa 3,3 vuotta ja Tampereen aineistossa 2,9 vuotta.

Kalsidiolin mediaanipitoisuudet olivat korkeimmat Turussa, noin 70 nmol/l, Tampereella noin 55 nmol/l ja matalimmat Oulussa, noin 50 nmol/l. Ikä vaikutti pitoisuuksiin niin, että korkeimmat kalsidiolin mediaanipitoisuudet olivat puolivuotiailla, noin 85 nmol/l, ja matalimmat nelivuotiailla, noin 60 nmol/l.

Seuranta näytteissä kalsidiolin mediaanipitoisuudet olivat riittävän D-vitamiinin alueella (kuva 3 sivulla 21, musta ja sininen). Tässäkin aineistossa vuonna 2003 aloitettu maitotuotteiden D-vitamiinointi näkyy tasojen nousuna, mutta ei yhtä selvästi kuin osatyössä 1 (3). Tämä johtuu osittain ikäryhmien yhdistämisestä ja siitä, että nyt mukana ovat kaikki tutkimuspaikkakunnat Turku, Tampere ja Oulu.

Äitien D-vitamiinin saanti alle suositusten

Syntymähetken napaseerumeiden kalsidiolipitoisuudet olivat hyvin matalia vuosina 1994–2004, eikä 2003 aloitettu maitotuotteiden D-vitamiinointi nostanut niitä

juurikaan. Äitien D-vitamiinin saanti jäi alle suositusten. D-vitamiinin käyttö lisäravinteena oli harvinaista, vaikka se oli jo suositeltua. Vain 9 % äideistä sai lisäravinteista 5 µg tai enemmän D-vitamiinia päivittäin, ja lisäravinteena saadun D-vitamiinin mediaanimäärä äitien ruokavaliossa jäi tutkimuksessa nollaan mikrogrammaan.

Äidin raskaudenaikainen D-vitamiinin saanti vaikutti napaseerumin kalsidiolipitoisuuksiin, eikä se ollut yhteydessä energiansaantiin. Pitoisuuksiin vaikutti myös äidin ikä, niin että vanhempien äitien lapsilla kalsidiolipitoisuudet olivat suurempia, mutta pitoisuus ei riippunut D-vitamiinin saannista. Näytteiden kalsidiolipitoisuuksissa ei ollut eroja ryhmien välillä, vaan pitoisuus pysyi noin 30 nmol:ssa/l, mikä on selvästi alle 50 nmol/l -suositusrajan. Alhaisilla kalsidiolipitoisuuksilla ei kuitenkaan ollut yhteyttä autovasta-aineiden muodostumisikään, sairastumisikään, vasta-aineiden laatuun tai muihin diabetekseen liittyviin tekijöihin.

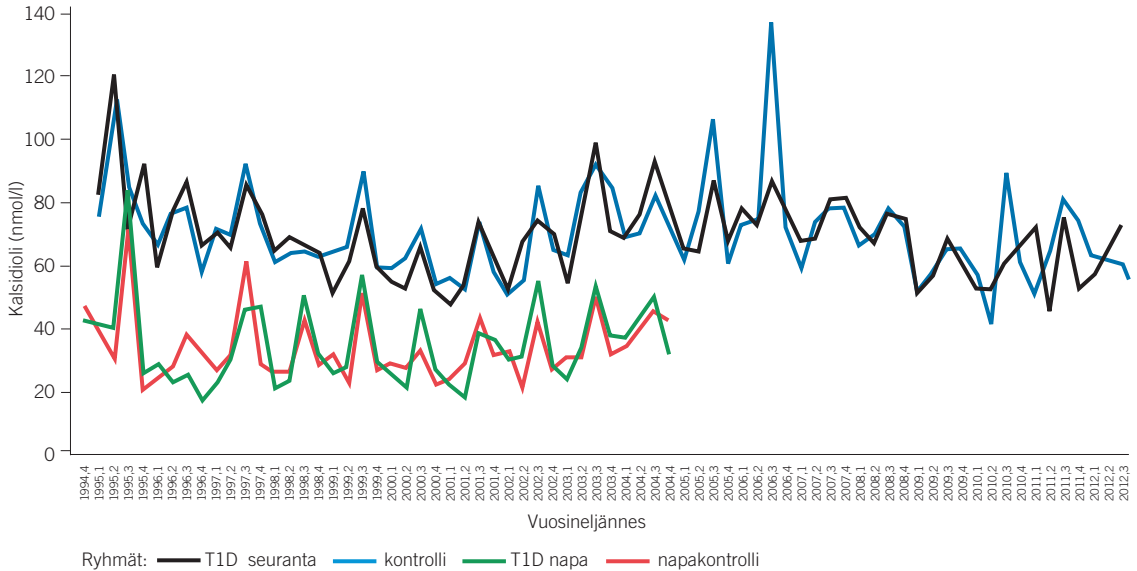
Äitien iät olivat ravitsemusaineistossa diabetekseen sairastuneilla 29,6 vuotta, heidän verrokeillaan 29,3 vuotta, vasta-ainepositiivisilla 28,4 vuotta ja heidän verrokeillaan 29,1 vuotta. Ryhmien välillä ei ollut siten eroja tässäkin.

Diabetekseen sairastuneille lapsille ilmaantui vasta-aineita selvästi nuorempina (mediaani-ikä 2,0 vuotta) kuin lapsille, jotka jäivät pysyvästi vasta-ainepositiivisiksi sairastumatta tutkimusaikana (mediaani-ikä

Tamperealaisia	Tapauksia	Verrokkeja	Ikäjakauma
-	-	-	3 kk–12,2 v
30	126	126	3 kk–14,2 v
224	250 + 132	250 + 132	0 kk

Taulukko 1. Tutkimuksen osatyöt: 1) terveiden turkulaislasten kalsidiolipitoisuudet, 2) vuodenaikojen vaikutus kalsidiolin pitoisuuteen syntymästä 12 ikävuoteen sekä 3) vuonna 2013 aloitetun maitotuotteiden vitamiinoinnin vaikutus.

Kalsidiolin mediaanipitoisuudet vuosineljänneksittäin 1994–2012



Kuva 3. Kalsidioli- eli 25(OH)D-vitamiinin mediaanipitoisuudet: seurantanäytteet 1994–2012 vuosineljänneksittäin tarkasteltuna, napaseeruminäytteet vuosilta 1994–2004.

Pitoisuuksissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja lapsilla, jotka tutkimuksen lopuksi sairastuivat tyypin 1 diabetekseen (musta ja vihreä) ja heille kohdistetuilla verrokkilapsilla (sininen ja punainen). Erot kuvaajissa johtuvat yksilöllisistä eroista muun muassa mittausajankohdissa. Pitoisuudet ovat korkeimpina kolmantena vuosineljänneksenä heinä-elo-syyskuussa.

4,0 vuotta). Mediaanisairastumisikä oli 6,7 vuotta. Kalsidiolipitoisuuksien vuodenaikavaihtelu oli suurta (kuva 3 täällä sivulla, punainen ja vihreä), ja heinäkuus-

sa saattoi raja 50 nmol/l jopa ylittyä. Matalimmillaan tasot olivat helmi-huhtikuussa, alle 25 nmol/l. 

TIIVISTELMÄ

Kirjoittaja havaitsi väitöskirjatutkimuksessaan, että seerumin kalsidiolin mediaanipitoisuudet olivat lapsilla alimmillaan syntymähetkellä ja korkeimmillaan puolivuotiaana. Pitoisuuksilla ei kuitenkaan ollut yhteyttä vasta-aineiden muodostumiseen tai tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen. Pitoisuuksiin vaikuttivat maantieteellinen sijainti, näyteenottovuosi ja -kuukausi, lapsen ikä sekä syntymäpitoisuuteen myös äidin ikä ja raskaudenaikainen D-vitamiininsaanti.

Kirjallisuus

1. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, ym. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310(4):427-428.
2. Kupila A, Keskinen P, Simell T, ym. Genetic risk determines the emergence of diabetes-associated autoantibodies in young children. *Diabetes* 2002;51(3):646-651.
3. 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):E2353-2356.
4. 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(2):723-729.
5. Mäkinen M, Löytyniemi 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(June):2277-2285.