

# SEERUMIN D-VITAMIININ YHTEYS DEPRESSION

Minna Vidgren  
Pro gradu –tutkielma  
Ravitsemustiede  
Lääketieteen laitos  
Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto  
Tammikuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, terveystieteiden tiedekunta  
Ravitsemustiede  
VIDGREN, MINNA E.: Seerumin D-vitamiinin yhteys depression  
Pro gradu –tutkielma, 71 s. ja 3 liitettä (22 s.)  
Ohjaajat: FT, dosentti Sari Voutilainen  
FT, dosentti Jyrki Virtanen  
Tammikuu 2014

---

Avainsanat: D-vitamiini, masennus

## SEERUMIN D-VITAMIININ YHTEYS DEPRESSION

D-vitamiinin puutos ja depression ovat yleisiä kansanterveysongelmia niin Suomessa kuin muualla maailmassakin. Elimistön D-vitamiinitilaa kuvaava seerumin kalsidiolipitoisuus on monissa aiemmissa tutkimuksissa liitetty depression eli masennustilaan siten, että alhainen kalsidiolipitoisuus on ollut yhteydessä kohonneeseen riskiin sairastua depression. Kaikissa tutkimuksissa tätä yhteyttä ei kuitenkaan ole havaittu.

Tähän pro gradu –tutkielmaan kuuluvan poikkileikkaustutkimuksen tavoitteena oli selvittää seerumin kalsidiolipitoisuuden yhteyttä depression. Tutkimusaineiston muodostivat väestöpohjaiseen Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimukseen osallistuneet ikääntyneet (keski-ikä 62,6 vuotta) itäsuomalaiset naiset ja miehet ( $n=1602$ ). Depression oireita kartoitettiin DSM-III (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*) –kyselylomakkeella, joka on pisteytetty arvoihin 0–12. Mikäli tutkittava sai yli 4 pistettä tai mikäli hänellä oli käytössään depressiolääkitys, hänellä katsottiin olevan depression. Riskisuhteet laskettiin käyttämällä logistista regressioanalyysiä.

Seerumin kalsidiolipitoisuus oli koko aineistossa keskimäärin 43,8 nmol/l (SD 17,7, vaihteluväli 8,5–112,8 nmol/l). Enemmistöllä (65,0 %) tutkittavista seerumin kalsidiolipitoisuus oli alle 50 nmol/l ja vain pienellä osalla (5,0 %) yli 75 nmol/l. Kaikista tutkittavista 183 henkilöllä (11,4 %) oli depression.

Tässä tutkimuksessa alhainen seerumin kalsidiolipitoisuus oli yhteydessä lisääntyneeseen depression esiintyvyyden riskiin. Yhteys havaittiin kuitenkin vain siinä tapauksessa, että tilastollisissa analyyseissä otettiin huomioon aiempi mielenterveyshistoria (OR=1,64, 95 % CI=1,03–2,59, trendin  $p$ -arvo=0,036). Sukupuolittain tehdyissä analyyseissä ei havaittu yhteyttä seerumin kalsidiolipitoisuuden ja depression välillä. Koska tutkimus oli poikkileikkaustutkimus, ei yhteyden kausaalisuudesta kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä. Syy-seuraussuhteen toteamiseksi ja yhteyden varmistamiseksi tarvitaankin vielä lisää (kokeellisia) tutkimuksia.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

Nutrition Science

VIDGREN, MINNA E.: Association between serum vitamin D and depression

Master's thesis, 71 p. and 3 attachments (22 p.)

Supervisors: PhD, docent Sari Voutilainen

PhD, docent Jyrki Virtanen

January 2014

---

Keywords: vitamin D, depression

## ASSOCIATION BETWEEN SERUM VITAMIN D AND DEPRESSION

Vitamin D deficiency and depression are common health problems in Finland and worldwide. Serum 25-hydroxyvitamin D (caldiol) is used as an indicator of vitamin D status in the body. Lower serum 25-hydroxyvitamin D concentrations have been linked to an increased risk of depression in many previous studies. However, some of the studies have failed to show such an association.

This cross-sectional study was a part of my master's thesis and its aim was to examine the association between serum 25-hydroxyvitamin D and depression. The study population included older (mean age 62.6 years) women and men ( $n=1602$ ) from the population-based Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study from Eastern Finland. Depressive symptoms were assessed with the DSM-III (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*) depression scale, and those who had scores over 4 (range, 0-12) or had medication for depression were considered as depressive cases. Risk of depression was estimated as odds ratios (OR) by logistic regression.

The mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration was 43.8 nmol/L (SD 17.7, range 8.5-112.8 nmol/L) in the whole study population. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations <50 nmol/L were observed in most (65.0%) of the participants, and very few (5.0%) had concentrations over 75 nmol/L. Of all participants, 183 (11.4%) had depression.

In this study, lower serum 25-hydroxyvitamin D levels were associated with a higher risk of elevated prevalence of depression. However, the association existed only if the multivariate model was adjusted for the previous mental health history (OR=1.64, 95% CI=1.03-2.59,  $p_{\text{trend}}=0.036$ ). When the logistic regression analyses were made by gender, there was no significant association between serum 25-hydroxyvitamin D and depression. Due to the cross-sectional study design, any conclusions of causal relation cannot be made. To determine and ensure the causal relationship, more (experimental) studies are required.

## KIITOKSET

Tahdon kiittää ohjaajiani Sari Voutilaista ja Jyrki Virtasta loputtomasta kärsivällisyydestä sekä eteenpäin luotsanneesta kannustuksesta tämän pitkän taipaleen aikana. Parempia oppaita en olisi voinut saada sukeltaessani tutkimuksen teon ihmeelliseen maailmaan.

Kurssikavereilleni Hannalle ja Tomille kiitokset kuluneiden vuosien antoisista keskusteluista ja ajatusten vaihdosta niin D-vitamiinin kuin ravitsemuksen ja terveyden parissa yleensäkin. Olette olleet kullannarvoinen osa yliopistoaikaani.

Ystävälleni Hannelle halausten kera kiitokset siitä, että välillä puhuttiin jostain aivan muusta ja pidettiin mielessä, mikä elämässä lopulta on tärkeää.

Hillinlahden laumaa kiitän vankkumattomasta tuesta. Olette tehneet enemmän kuin tiedätte.

E erityisen suuret kiitokset rakkaalle avomiehelleni Petelle, joka ei kertaakaan koko prosessin aikana kysynyt, että eikö se gradu ole jo valmis. Minä sinua vaan.

*”Menestystä ei arvioida sen mukaan millaista tunnustusta saa muilta, vaan menestys seuraa siitä minkä on itse kylvänyt rakkaudella. Kun on aika niittää, voi sanoa itselleen: ”Minä onnistuin.””*

Paulo Coelho

Kuopiossa tammikuussa 2014

*Minna Vidgren*

# SISÄLTÖ

1 JOHDANTO.....	6
2 KIRJALLISUUSKATSAUS .....	9
2.1 D-vitamiini.....	9
2.1.1 D-vitamiinin lähteet .....	9
2.1.2 D-vitamiinin aineenvaihdunta.....	13
2.1.3 D-vitamiinin tehtävät .....	16
2.1.4 D-vitamiinin saantisuosituks <sup>1</sup> ja saanti.....	17
2.1.5 D-vitamiinin puutos ja liikasaanti .....	20
2.2 Depressio .....	26
2.2.1 Depression yleisyys, oireet, diagnosointi ja vaikeusaste .....	26
2.2.2 Depression syyt ja riskitekijät .....	29
2.2.3 Depression hoito, toipuminen ja ennuste .....	30
2.2.4 Depression ehkäisy.....	33
2.2.5 Depressio ja ravitse <sup>1</sup> mus .....	33
2.3 D-vitamiinin yhteys depressioon .....	34
2.3.1 Mahdolliset vaikutusmekanismit .....	34
2.3.2 Tutkimuksia D-vitamiinin ja depression yhteydestä.....	36
3 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET .....	46
4 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	47
4.1 Aineisto.....	47
4.2 Menetelmät .....	47
4.2.1 Mää <sup>1</sup> rytykset.....	47
4.2.2 Tilastolliset analyysit .....	48
4.3 Eettiset kysymykset .....	49
5 TULOKSET .....	50
6 POHDINTA.....	56
7 JOHTOPÄÄTÖKSET .....	63
LÄHTEET .....	64
LIITTEET	
Liite 1. Depressio- ja lääkekyselylomake	
Liite 2. Sairauskyselylomake	
Liite 3. Artikkelin käsikirjoitus	

## 1 JOHDANTO

D-vitamiini on yksi rasvaliukoisista vitamiineista ja yleisnimitys steroideille, joilla on D<sub>3</sub>-vitamiinin eli kolekalsiferolin biologinen aktiivisuus (Freese ja Voutilainen 2012). D-vitamiinia saadaan sekä ravinnosta että ihossa auringonvalon UVB-säteilyn vaikutuksesta käynnistyvän D-vitamiinisynteesin kautta (Bertone-Johnson 2009). D-vitamiini ei ole sellaisenaan elimistön hyväksikäytettävissä, vaan se on muutettava aktiiviseen muotoon kalsitrioliksi pääasiassa maksassa ja munuaisissa tapahtuvissa hydroksylaatioreaktioissa (Norman 2008). D-vitamiinin klassiset vaikutukset kohdistuvat kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunnan säätelyyn ja ovat tumareseptorivälitteisiä (Freese ja Voutilainen 2012). D-vitamiinireseptoreita on kuitenkin löydetty lähes kaikkialta elimistöstä, ja D-vitamiinilla onkin havaittu olevan myös monia muita tehtäviä esimerkiksi immunitettiin, solujen erilaistumiseen ja insuliiniherkkyyteen liittyen (Freese ja Voutilainen 2012, Lamberg-Allardt ym. 2013).

Äskettäin julkaistujen (lokakuu 2013) uusien pohjoismaisten ravitsemussuositusten 2012 pohjalta laadittiin uudet suomalaiset ravitsemussuositukset 2014, jotka julkaistiin tammikuussa 2014 (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Niissä D-vitamiinin päivittäinen saantisuositus ravinnosta on 10 mikrogrammaa kuuden kuukauden iästä 74 ikävuoteen saakka, ja suositus onkin näin ollen nyt yhtenäinen lähes kaikille väestöryhmille lukuun ottamatta ikääntyneitä ( $\geq 75$ -vuotiaat), joille saantisuositus on kaksinkertainen (20 mikrogrammaa) (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Ruokavalion keskeisimmät D-vitamiinin lähteet ovat kala sekä D-vitaminoidut maitovalmisteet ja rasvalevitteet (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Tietyille ryhmille suositellaan ympärivuotista D-vitamiinilisän käyttöä turvaamaan riittävä D-vitamiinin saanti (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Näitä ryhmiä ovat lapset ja nuoret, raskaana olevat ja imettävät naiset sekä yli 60-vuotiaat ikääntyneet (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). D-vitamiinin saanti ravinnosta on parantunut Suomessa viime vuosina (Kansanterveyslaitos 2008, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Elimistön D-vitamiinin kokonaistilaa kuvaava seerumin kalsidiolipitoisuus on kuitenkin ollut pitkään alhainen; esimerkiksi Terveys 2000 –tutkimukseen osallistuneilla suomalaisilla keskimääräinen verenkierron kalsidiolipitoisuus oli 45,3 nmol/l (Kansanterveyslaitos 2008, Jääskeläinen ym. 2013, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Nykyisestä tasosta ei ole aivan viime vuosilta julkaistua tietoa saatavilla, eikä näin ollen tiedetä vuonna 2010 annetun uuden nestemäisiä maitovalmisteita ja levitettäviä ravintorasvoja koskevan D-vitamiinintisuosituksen vaikutuksista väestön D-vitamiinitilaan

(Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a, Lamberg-Allardt ym. 2013). Normaalista D-vitamiinipitoisuudesta (seerumin kalsidiolipitoisuudesta) on keskusteltu ja kiistelty paljon eikä sille ole olemassa standardimääritelmää (Holick ja Chen 2008, Lamberg-Allardt ym. 2013). Kuitenkin useimpien tutkijoiden mielestä D-vitamiinin puutos on kyseessä silloin, kun seerumin kalsidiolipitoisuus on alle 50 nmol/l, ja yli 75 nmol/l olevia arvoja pidetään riittävänä (Holick ja Chen 2008). Puutokseen vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa ruokavalinnat, riittämätön altistuminen auringonvalolle, hydroksylaatioreaktioiden häiriöt, ikääntyminen sekä kansallinen ravintolisäpolitiikka (Mithal ym. 2009, Freese ja Voutilainen 2012). D-vitamiinin puutos on yleinen monissa osissa maailmaa ja sen epäillään olevan yhteydessä moniin eri sairauksiin (Mithal ym. 2009, Lamberg-Allardt ym. 2013). Toisaalta liiallinen D-vitamiinikaan ei ole terveydelle eduksi. Ravinnosta tai auringonvalolle altistumisen seurauksena D-vitamiinia ei voi saada liikaa, mutta ravintolisistä sitä on kuitenkin mahdollista saada haitallisia määriä (Freese ja Voutilainen 2012). Näin ollen tarvittavan D-vitamiinilisän suuruus tulisikin määrittää yksilöllisesti perustuen verenkierron kalsidiolipitoisuuden mittaukseen (Paakkari 2013).

Depressio eli masennustila on yleinen kansanterveysongelma, ja sitä sairastaa samanaikaisesti noin 5 % suomalaisesta aikuisväestöstä eli noin 250 000 henkilöä (Heiskanen ym. 2011, Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Elämänaikaisesti tarkasteltuna arviolta jopa noin viidennes väestöstä kärsii diagnostiset kriteerit täyttävästä depressiosta (Heiskanen ym. 2011). Myös maailmanlaajuisesti tarkasteltuna depressio on yleinen, sillä sitä sairastaa jopa yli 350 miljoonaa eri-ikäistä ihmistä (WHO 2012). Depressio vaikuttaa huomattavasti yksilön elämänlaatuun ja aiheuttaa valtavaa sairaustaakkaa ja työkyvyttömyyttä (WHO 2012, Depressio: Käypä hoito –suositus 2013).

Depressio diagnosoidaan lääkärin tekemän huolellisen haastattelun pohjalta, eikä diagnoosia voi tehdä luotettavasti itse (Aho ym. 2009, Heiskanen ym. 2011). Depression taustalla vaikuttavat tekijät voivat vaihdella suuresti, eikä sen syntyyn ole vain yhtä syytä, sillä niin biologiset, psykologiset kuin sosiaalisetkin tekijät vaikuttavat yhdessä sairauden kehittymiseen (Heiskanen ym. 2011). Parhaiten depression kehittyminen voidaan ymmärtää ajallisesti etenevänä moniulotteisena prosessina (Isometsä 2011). Depression hoidon tulisi olla kokonaisvaltaista, yksilöllistä sekä oireidenmukaista ja perustua Käypä hoito –suositukseen (Heiskanen ym. 2011, Depressio: Käypä hoito –suositus 2013).

Myös elämäntapojen kuten ravitsemuksen merkitystä depression syntyyn on tutkittu, mutta

tulokset ovat olleet ristiriitaisia (Huttunen 2011). Monien muiden tekijöiden ohella myös alhaisen seerumin D-vitamiinipitoisuuden (kalsidiolipitoisuuden) on esitetty olevan yhteydessä depression (Anglin ym. 2013). Mahdollisiksi vaikutusmekanismeiksi D-vitamiinin ja depression välillä on esitetty muun muassa D-vitamiinireseptoreita, joita on löydetty depression liitetyistä aivojen alueista; D-vitamiinin osallistumista geenien toiminnan säätelyyn; sekä D-vitamiinin elimistön stressinsietoa sääteleviin glukokortikoideihin liittyviä vaikutuksia (Nienstedt ym. 2009, Anglin ym. 2013). Vielä ei kuitenkaan tunneta kunnolla niitä mekanismeja, joiden kautta D-vitamiini vaikuttaisi olevan yhteydessä depression (Ganji ym. 2010).

Koska depressio on haastava ja vaikea sairaus, on kaikki mahdolliset keinot sen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa syytä ottaa käyttöön. Mikäli (alhaisen) D-vitamiinin ja depression välinen yhteys varmistuisi, voitaisiin ongelmaan pyrkiä vaikuttamaan yksinkertaisilla ja kustannustehokkailla tavoilla esimerkiksi D-vitamiinilisän avulla, ja vaikuttaa näin suotuisasti kansanterveyteen vähentämällä sekä D-vitamiinin puutosta että depressiota (Anglin ym. 2013, Milaneschi ym. 2013). Koska D-vitamiinilla on todennäköisesti lukuisia eri tehtäviä elimistössä, voisi riittävä D-vitamiinin saanti tarjota myös monia muita terveyshyötyjä depressiolta suojaavan vaikutuksen lisäksi. Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena oli tutkia seerumin D-vitamiinipitoisuuden (kalsidiolipitoisuuden) yhteyttä depression ja lisätä näin tietoa tästä aiheesta. Tutkielma koostuu suomenkielisestä kirjallisuuskatsauksesta ja kokeellisesta osasta sekä englanninkielisestä artikkelin käsikirjoituksesta (Liite 3).



## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 D-vitamiini

D-vitamiini luetaan yhdeksi rasvaliukoisista vitamiineista (Freese ja Voutilainen 2012). Vitamiinit ovat orgaanisia yhdisteitä, joita esiintyy ruoassa luontaisesti pieninä määrinä (Freese ja Voutilainen 2012). Niiden tarve on erittäin vähäinen, mutta ne ovat välttämättömiä elimistön normaalille fysiologialle, ja niiden puutos tai heikentynyt hyväksikäyttö johtaa spesifiisiin puutosoireisiin (Freese ja Voutilainen 2012). Vitamiineja on saatava ravinnosta, koska elimistö ei pysty muodostamaan niitä itse (ainakaan riittävässä määrin) (Freese ja Voutilainen 2012). Tarkasti ottaen D-vitamiini ei kuitenkaan ole vitamiini, vaan pikemminkin prohormoni, jota elimistö kykenee itsekin tuottamaan auringonvalon vaikutuksesta (Norman 2008). D-vitamiinin molekyyli rakenne muistuttaa hyvin paljon steroidihormonien kuten kortisolin rakennetta (Norman 2008). D-vitamiini onkin yleisnimitys steroideille, joilla on D<sub>3</sub>-vitamiinin eli kolekalsiferolin biologinen aktiivisuus (Freese ja Voutilainen 2012).

#### 2.1.1 D-vitamiinin lähteet

D-vitamiinia on mahdollista saada joko auringonvalon vaikutuksesta ihossa käynnistyvän D-vitamiinin muodostumisen kautta tai ravinnosta (Bertone-Johnson 2009). Maailmanlaajuisesti tarkasteltuna D-vitamiinin pääasiallinen lähde on useimmille ihmisille ihossa muodostuva D-vitamiini (Holick ja Chen 2008). Ravintotekijänä D-vitamiini onkin välttämätön vain sellaisissa olosuhteissa, joissa altistuminen auringonvalolle ei ole riittävää eikä D-vitamiinia näin ollen muodostu tarpeeksi ihossa (Freese ja Voutilainen 2012).

#### *D-vitamiinin muodostuminen ihossa*

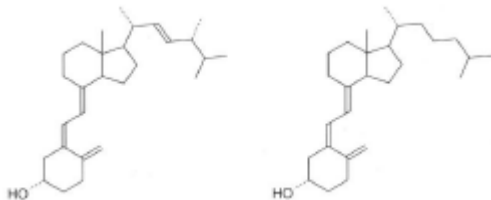
D-vitamiinin muodostuminen ihossa on riippuvainen auringon ultravioletti B-säteilystä (UVB-säteilystä) (Freese ja Voutilainen 2012). UVB-säteilyn vaikutuksesta ihossa muodostuu *kolekalsiferolia* D-vitamiinin esiasteesta, kolesterolin aineenvaihduntatuotteesta 7-dehydrokolesterolista. Muodostunut kolekalsiferoli kiinnittyy D-vitamiinia sitovaan proteiiniin (DBP, *vitamin D binding protein*, Gc-proteiini), jonka mukana se kulkeutuu edelleen maksaan. Ihon tuottamaa D-vitamiinia ei muodostu liiallisia määriä, sillä muodostuminen on tarkkaan säädeltyä. Pitkittyneen UVB-säteilyaltistuksen seurauksena

syntyy osittain tehottomia isomeerejä, jotka varastoituvat ihoon, mutta ne erittyvät pois elimistöstä ihon hilseillä (Freese ja Voutilainen 2012).

Päiväntasaajan lähellä sijaitsevat maat saavat vuosittain enemmän säteilyä verrattuna pohjois- ja etelänapojen lähellä sijaitseviin maihin (Mithal ym. 2009). UVB-säteilyn määrä myös vaihtelee vuodenajan mukaan (Mithal ym. 2009). Mitä korkeammalta aurinko paistaa, sitä enemmän UVB-säteilyä saadaan (Freese ja Voutilainen 2012). D-vitamiinin muodostuminen ihossa onkin Suomessa tehokkaimmillaan kesällä keskipäivän tunteina (klo 10–14), jolloin D-vitamiinia voi muodostua parinkymmenen minuutin ulkoilun aikana jopa 250 µg (Freese ja Voutilainen 2012). Varhain aamulla sekä illalla muodostuminen on varsin vähäistä (Freese ja Voutilainen 2012). Suomessa lokakuun ja maaliskuun välisenä aikana UVB-säteilyn määrä D-vitamiinin muodostukseen jää riittämättömäksi leveysasteestamme johtuen (Freese ja Voutilainen 2012).

#### *Ravinnon D-vitamiini*

Ravinnossa D-vitamiinia voi olla joko luontaisesti, D-vitamiinilla täydennetyissä elintarvikkeissa tai D-vitamiinilisissä. Ravinnosta saatava D-vitamiini voi olla kahdessa eri muodossa, joko D<sub>3</sub>-vitamiinina eli kolekalsiferolina tai D<sub>2</sub>-vitamiinina eli *ergokalsiferolina* (Kuva 1) (Freese ja Voutilainen 2012). Kolekalsiferolia saadaan eläinperäisistä lähteistä ja ergokalsiferolia kasvipärisistä lähteistä (Freese ja Voutilainen 2012). Ruoka-aineiden D-vitamiinipitoisuuksia mitataan mikrogrammoina (µg) tai kansainvälisinä yksikköinä (ky, englanniksi IU eli *international unit*). Yksi mikrogramma vastaa 40 IU:ta.



Kuva 1. D<sub>2</sub>-vitamiinin (ergokalsiferoli) (vasemmalla) ja D<sub>3</sub>-vitamiinin (kolekalsiferoli) (oikealla) rakenne.

Lähde: Freese R, Voutilainen E. Vitamiinit ja kivennäisaineet sekä muut ravinnon yhdisteet.

Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede 2012.

Vain harvat ruoka-aineet sisältävät luontaisesti D-vitamiinia (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Ruokavalion keskeisiä *luontaisia* D-vitamiinin lähteitä ovat kalat (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). On kuitenkin huomioitava, että eri kalalajeissa on vaihtelevia määriä D-vitamiinia (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Eniten D-vitamiinia (8-22 µg/100 g) sisältävät siika, ahven, kuha, silakka, lohi ja kirjolohi (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Lajien välisten erojen lisäksi kalojen D-vitamiinipitoisuuksissa voi olla suuria eroja riippuen siitä, onko kala kasvatettua vai villiä; eräässä tutkimuksessa villinä kasvaneessa lohessa oli D-vitamiinia keskimäärin 12,5–25 µg/100 g, kun taas kasvatetun lohen pitoisuus oli vain noin 2,5–6,3 µg/100 g (Holick ja Chen 2008). Eron todennäköisenä syynä pidettiin kalojen erilaista ruokavaliota, sillä villinä kasvaneen lohen ravintoketjussa on paljon D-vitamiinia, kun taas kasvatettujen lohien ravinnossa sitä on vähemmän (Holick ja Chen 2008). Lisäksi on huomattava, että myös saman kalalajin sisällä voi olla eroja D-vitamiinipitoisuudessa. Esimerkiksi tonnikalalajeja on useita, ja tuoreena ja säilykkeenä myytävänä tonnikalana voidaan käyttää eri lajeja; tuore tonnikala sisältääkin D-vitamiinia 7,2 µg 100 grammaa kohti, kun taas esimerkiksi öljyyn säilötty tonnikala vain 1,7 µg D-vitamiinia 100 grammaa kohti (WWF 2012, Fineli® 2013).

D-vitamiinia on luontaisesti jonkin verran myös kananmunissa (2,2 µg/100 g) ja joissakin metsäsienissä kuten kantarellissa (12,8 µg/100g) (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a, Freese ja Voutilainen 2012, Fineli® 2013). Sienissä D-vitamiini on kuitenkin heikommin hyödynnettävässä muodossa ergokalsiferolina (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Myös rasvaisissa maitotuotteissa on luonnostaan jonkin verran D-vitamiinia, mutta määrät eivät ole merkittäviä (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a).

Joitakin elintarvikkeita *täydennetään* D-vitamiinilla; esimerkiksi Suomessa muun muassa monet maidot ja margariinit ovat D-vitamiinilla täydennettyjä (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Margariineihin on lisätty D-vitamiinia keskeytyksettä vuodesta 1955, ja maidon ja nestemäisten maitovalmisteiden osalta D-vitamiinitäydennys (0,5 µg/100 ml) tuli mahdolliseksi vuonna 2002 (Kauppa- ja teollisuusministeriön asetus 917/2002, Kansanterveyslaitos 2004). Samalla ravintorasvoihin lisättävän D-vitamiinin suositeltava määrä muutettiin tasolle 10 µg/100g (Kauppa- ja teollisuusministeriön asetus 917/2002, Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Vuonna 2010 Valtion ravitsemusneuvottelukunta kaksinkertaisti D-vitamiinin täydennys-suosituksen sen ollessa nykyisin 1 µg/100 ml nestemäisiin maitotuotteisiin (maito, piimä, jogurtti, viili) ja 20 µg/100g levitettäviin ravintorasvoihin voita lukuun ottamatta (margariini, kasvirasvavevite, rasvaseos)

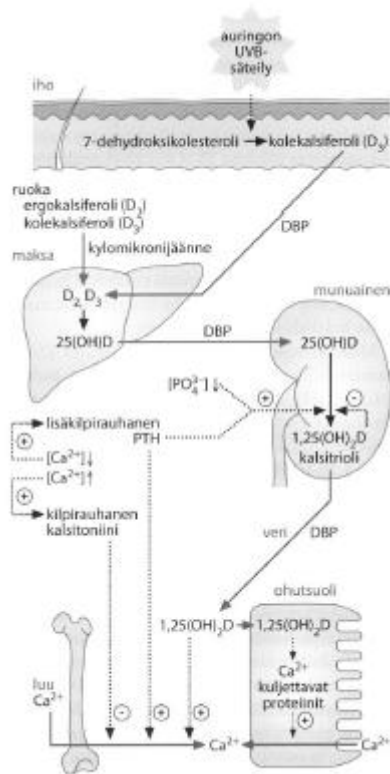
(Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Lisätyn D-vitamiinin muodoksi suositellaan kolekalsiferolia, mutta täysin kasvipohjaisiin tuotteisiin D-vitamiini voidaan kuitenkin lisätä ergokalsiferolina (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Koska maito ja maitovalmisteet sekä levitettävät ravintorasvat ovat peruselintarvikkeita ja niitä käytetään melko runsaasti, voidaan täydennyksellä vaikuttaa väestön D-vitamiinin saantiin (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a, Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). On huomioitava, että luomuelintarvikkeita ei täydennetä D-vitamiinilla (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Lisäksi täydennys on vapaaehtoista, eivätkä kaikki nestemäiset maitovalmisteet ja ravintorasvat välttämättä sisällä suositeltua määrää D-vitamiinia.

D-vitamiinia on mahdollista saada myös *ravintolisistä*, joiden D-vitamiinipitoisuus vaihtelee suuresti (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Ravintolisissä D-vitamiini voi olla joko kolekalsiferolina tai ergokalsiferolina (Holick ja Chen 2008). Kolekalsiferolia valmistetaan kaupallisesti eristämällä lampaanvillan rasvasta 7-dehydrokolesterolia, joka sitten UVB-säteilytetään ja puhdistetaan (Holick 2005, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2011). Ergokalsiferolia saadaan puolestaan säteilyttämällä ja puhdistamalla hiivasta eristettyä ergosterolia (Holick 2005). Suomessa D-vitamiinin muodoksi ravintolisiin suositellaan kolekalsiferolia, sillä se on elimistölle luontainen D-vitamiinimuoto ja teholtaan parempi kuin ergokalsiferoli (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2011). Myös muualla Euroopassa käytetään pääsääntöisesti kolekalsiferolia, mutta esimerkiksi Yhdysvalloissa D-vitamiinia on saatavilla ravintolisissä molemmissa muodoissa (Holick 2005).

D-vitamiini (kolekalsiferoli, ergokalsiferoli) voi olla ravinnossa joko vapaassa muodossa tai rasvahappoihin esteröityneenä (Freese ja Voutilainen 2012). Esteröityneet muodot hajotetaan entsyymaattisesti haiman lipaasien ja maksan tuottaman sapen avulla, sillä D-vitamiini imeytyy vain vapaassa muodossa (Freese ja Voutilainen 2012). Imeytyminen elimistöön tapahtuu misellien mukana saturoitumattoman passiivisen diffuusion avulla ohutsuolessa (pohjukaissuoli, tyhjäsuoli, sykkyräsuoli) (Freese ja Voutilainen 2012). Kun D-vitamiini on otettu sisään ohutsuolen soluihin, se kiinnittyy kylomikroneihin, joiden mukana se kuljetetaan maksaan (Bertone-Johnson 2009, Freese ja Voutilainen 2012). Imeytymistehokkuus ruoasta on noin 50 %, ravintolisistä D-vitamiini imeytyy tehokkaammin (Freese ja Voutilainen 2012). Imeytymistä heikentää elimistön heikko rautatila (Freese ja Voutilainen 2012).

## 2.1.2 D-vitamiinin aineenvaihdunta

D-vitamiinilla ei tunneta sisäistä biologista aktiivisuutta eli se ei ole sellaisenaan elimistön solujen hyväksikäytettävissä; se täytyykin ensin muuttaa aktiiviseen muotoon elimistön aineenvaihduntareaktioissa pääasiassa maksassa ja munuaisissa (Kuva 2) (Norman 2008).



Kuva 2. D-vitamiinin aineenvaihdunta ja kalsiumin aineenvaihdunnan säätelytehtävät.

Lähde: Freese R, Voutilainen E. Vitamiinit ja kivennäisaineet sekä muut ravinnon yhdisteet.

Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede 2012.

Sen jälkeen kun ihossa muodostunut tai ravinnosta imeytynyt D-vitamiini on kuljetettu maksaan, se käy läpi kaksi hydroksylaatioreaktiota (Holick 2005). Ensin maksa muuttaa D-vitamiinin 25-hydroksi-D-vitamiiniksi (25(OH)D) eli *kalsidioliksi* lisäämällä siihen yhden hydroksyyli-ryhmän (OH-ryhmän) 25-hydroksylaasi-entsyymin avulla (Freese ja Voutilainen 2012). Tämän jälkeen kalsidioli vapautuu maksasta verenkiertoon ja sitoutuu kuljettajaproteiiniinsa DBP:hen (Freese ja Voutilainen 2012).

Vain pieniä määriä kalsidiolia kulkeutuu muihin kudoksiin (Mutanen ja Voutilainen 2005). Lisäksi maksassa tapahtuva D-vitamiinin hydroksylaatio kalsidioliksi ei ole säädeltyä, joten verenkierron kalsidiolipitoisuus kuvaa hyvin sekä ravinnosta saatua että ihon tuottamaa D-vitamiinin määrää (Norman 2008). Näin ollen se onkin hyvä elimistön D-vitamiinitilan osoitin (Norman 2008, Freese ja Voutilainen 2012). Kalsidiolia mitataan verenkierrosta nanomooleina litraa kohti (nmol/l) tai nanogrammoina millilitraa kohti (ng/ml). Arvo 1 ng/ml vastaa arvoa 2,496 nmol/l.

DBP:hen sitoutunut kalsidioli kuljetetaan verenkierron mukana munuaisiin (Freese ja Voutilainen 2012). Munuaiset jatkavat kalsidiolin käsittelyä lisäämällä siihen toisen OH-ryhmän  $1\alpha$ -hydroksylaasi-entsyymin avulla ja muuttamalla sen näin 1,25-dihydroksi-D-vitamiiniksi ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) eli *kalsitrioliksi* (Holick ja Chen 2008, Freese ja Voutilainen 2012). Kalsitrioli on D-vitamiinin biologisesti aktiivisin muoto (Freese ja Voutilainen 2012). Sen pitoisuutta mitataan nanogrammoina ja sitä on veressä tuhat kertaa pienempiä pitoisuuksia kuin kalsidiolia (Paakkari 2013). D-vitamiinia (kalsitriolia) pidetään steroidihormonina ja sen uskotaan vaikuttavan samalla tavalla kuin muutkin steroidihormonit eli reseptorinsa (VDR, *vitamin D receptor*) kautta (Norman 2008).

Kalsitriolin lisäksi munuaisissa muodostuu myös muita D-vitamiinin aineenvaihduntatuotteita, esimerkiksi  $24,25-(\text{OH})_2\text{-D}$ -vitamiinia (Freese ja Voutilainen 2012). Sen tehtäviä elimistössä ei kuitenkaan vielä täysin tunneta (Freese ja Voutilainen 2012). Kalsidioli, kalsitrioli ja  $24,25-(\text{OH})_2\text{D}$  ovat D-vitamiinin verenkierrossa olevat kolme keskeisintä aineenvaihduntatuotetta (Norman 2008). Näiden lisäksi on kuitenkin löydetty myös monia muita D-vitamiinin aineenvaihduntatuotteita (Freese ja Voutilainen 2012). Ne ovat pääosin fysiologisesti inaktiivisia muotoja, ja niistä suurin osa (95 %) kulkeutuu sapen kautta ohutsuoleen (Freese ja Voutilainen 2012).

Kalsidiolin hydroksylaatioreaktioita tapahtuu munuaisten lisäksi myös muissa kudoksissa kuten aivoissa ja lisäkilpirauhasessa (Freese ja Voutilainen 2012). Näissä tuotettu kalsitrioli ei kuitenkaan siirry verenkiertoon, vaan vaikutukset jäävät paikallisiksi ja kudosspesifisiksi (Norman 2008, Freese ja Voutilainen 2012).

#### *Kuljetus kohde-eliimiin ja D-vitamiinireseptorit*

Hydroksylaatioreaktioiden jälkeen kalsitrioli kuljetetaan verenkierron mukana kohde-eliimiin

(Norman 2008). Kalsitrioli ja muut aineenvaihduntatuotteet kulkevat verenkierrossa DBP:hen kiinnittyneinä (Norman 2008, Freese ja Voutilainen 2012). Kalsitriolilla on omat spesifiset reseptorinsa (VDR), joiden kautta sen vaikutukset välittyvät elimistössä (Norman 2008, Freese ja Voutilainen 2012). Kohde-elimessä kalsitrioli sitoutuu reseptoriinsa, joka voi olla joko tumareseptori tai solukalvoreseptori, ja sitoutuminen saa aikaan biologisia vasteita kohdesolussa (Norman 2008, Freese ja Voutilainen 2012). Ainakin 36 kudoksesta on löydetty D-vitamiinin reseptoreita (Norman 2008). Näin ollen näiden kudosten solujen on mahdollista tuottaa biologisia vasteita, mikäli saatavilla on tarpeeksi D<sub>3</sub>-vitamiinia (Norman 2008). D-vitamiinin klassisia kohde-elimiä ovat kalsiumhomeostaasin säätelyyn liittyvät elimet eli suolisto, luusto, munuaiset ja lisäkilpirauhaset, mutta myös esimerkiksi aivoista, keuhkoista, kilpirauhasesta, haiman  $\beta$ -soluista, eturauhasesta, sydänlihaksesta ja sileästä lihaskudoksesta samoin kuin ihosta ja rasvakudoksesta on löydetty D-vitamiinin reseptoreita (Norman 2008).

#### *Varastointi, erityys ja puoliintumisaika*

D-vitamiini varastoidaan tasaisesti eri kudosten rasvapisaroihin (Freese ja Voutilainen 2012). Sitä on runsaasti rasvakudoksessa, josta se vapautuu hitaasti. D-vitamiinia varastoidaan kudoksiin sekä kolekalsiferolina (noin 50 %) että kalsidiolina (noin 20 %). Verenkierrossa taas suurin osa D-vitamiinista on kalsidiolina, ja sen lisäksi kalsidiolia varastoidaan ainakin munuaisiin, maksaan, keuhkoihin, aorttaan ja sydämeen. Kudosten rasvapitoisuus ja solunsisäiset D-vitamiinia sitovat proteiinit vaikuttavat siihen, miten paljon D-vitamiinia varastoituu (Freese ja Voutilainen 2012).

D-vitamiinin aineenvaihduntatuotteet erittyvät sapen kautta ulosteisiin (Institute of Medicine 2011). Vain hyvin pieni osa erittyy ulos elimistöstä virtsan mukana (Institute of Medicine 2011). Verenkierrossa kiertävän kalsidiolimolekyylin puoliintumisaika on 15–30 vuorokautta (Freese ja Voutilainen 2012).

#### *Säätelyyn vaikuttavat tekijät*

Kalsitriolin pitoisuutta verenkierrossa säädellään tiukasti ja se sopeutetaan elimistön tarpeisiin (Norman 2008). Verenkierron pienentynyt kalsiumpitoisuus aktivoi lisäkilpirauhashormonia (parathormoni, PTH), joka puolestaan aktivoi munuaisten 1 $\alpha$ -hydroksylaasia tuottamaan lisää kalsitriolia (Freese ja Voutilainen 2012). Verenkierron pieni fosfaattipitoisuus (ja normaali kalsiumpitoisuus) aktivoi puolestaan suoraan 1 $\alpha$ -hydroksylaasia ja sitä kautta suurentaa

kalsitriolipitoisuutta kalsiumin määrän lisäämiseksi (Freese ja Voutilainen 2012). Raskauden, imetyksen ja kasvupyrähdysten aikana myös sukupuolihormonit, prolaktiini, kasvuhormoni ja insuliinin kaltainen kasvutekijä 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) kiihdyttävät munuaisten kalsitriolin tuotantoa, jotta elimistö kykenee vastaamaan lisääntyneeseen kalsiumin tarpeeseen (Holick 2005).  $1\alpha$ -hydroksylaasin muodostusta puolestaan vähentää verenkierron suurentunut kalsitriolipitoisuus; näin myös kalsitrioli säätelee itse pitoisuuttaan (Norman 2008, Freese ja Voutilainen 2012).  $1\alpha$ -hydroksylaasin tärkein säätelijä onkin todennäköisesti juuri yksilön D-vitamiinitila; kun kalsitriolin pitoisuus on alhainen, munuaisten kalsitriolin tuotanto kiihtyy, ja kun kalsitriolin pitoisuus taas on suurentunut, munuaisten tuotanto vähenee voimakkaasti (Norman 2008).

### 2.1.3 D-vitamiinin tehtävät

D-vitamiinin aktiivisen muodon, kalsitriolin, klassiset vaikutukset kohdistuvat elimistön kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaan ja ovat *tumareseptorivälitteisiä* (Freese ja Voutilainen 2012). Kalsitrioli vaikuttaa kalsiumin aineenvaihduntaan ohutsuolen, munuaisten ja luuston kautta. Ohutsuolessa kalsitrioli aktivoi kalsiumin imeytymiseen osallistuvien proteiinien synteesiä lisäten kalsiumin imeytymistä; lisäksi se suurentaa myös fosfaatin imeytymistä ohutsuolessa. Munuaisissa kalsitrioli taas aktivoi etenkin fosfaatin mutta myös kalsiumin takaisinimeytymistä distaalaisesta munuaistiehyestä; suurin osa (80 %) kalsiumista imeytyy kuitenkin takaisin muilla mekanismeilla. Luussa kalsitrioli puolestaan osallistuu epäsuorasti yhdessä lisäkilpirauhasten erittämän PTH:n ja kilpirauhasen erittämän kalsitoniinin kanssa luun mineralisaatioon ja resorptioon joko kiinnittämällä luuhun kalsiumia ja fosfaattia tai mobilisoimalla niitä luusta. Luu toimii myös kalsium- ja fosfaattivarastona sekä ylläpitää verenkierron kalsium- ja fosfaatti-ionitasapainoa (ks. myös kuva 2) (Freese ja Voutilainen 2012).

D-vitamiinireseptoreita on löydetty lähes jokaisesta elimistön solusta ja kudoksesta, mikä viittaa siihen, että sillä on muitakin tehtäviä kalsium- ja fosfaattitasapainon ylläpitämisen lisäksi (Holick 2005, Norman 2008). D-vitamiini osallistuu ainakin immunitettiin, verenpaineen sekä useiden solutyypin kasvun ja erilaistumisen säätelyyn (Norman 2008, Freese ja Voutilainen 2012, Lamberg-Allardt ym. 2013). Sillä on myös havaittu olevan luustolihasten normaalia kehitystä tukeva ja lihasvoimaa parantava vaikutus (Lamberg-Allardt ym. 2013). Lisäksi on esitetty, että se vaikuttaa solujen insuliiniherkkyyteen (Freese ja



Voutilainen 2012). Tieto D-vitamiinin merkityksestä lisääntyy koko ajan, sillä se on aktiivisen tutkimuksen kohteena (Freese ja Voutilainen 2012).

Tuman lisäksi D-vitamiinireseptoreita on löydetty myös *soluliman sytosolista* sekä *solukalvon kaveoleiden* (kuopakkeiden) yhteydestä (Norman 2008, Freese ja Voutilainen 2012). Kaveoleiden yhteydessä sijaitsevien D-vitamiinireseptoreiden aktivoituminen saa aikaan nopeita, eri solusignaalireittien kautta välittyviä vasteita solussa (Freese ja Voutilainen 2012). Kalsitriolin sitoutuminen reseptoriinsa voi saada aikaan esimerkiksi toisiolähettijärjestelmän aktivoitumisen (muun muassa G-proteiinikytkentäiset reseptorit, fosfolipaasi C, proteiinikinaasi C), ja seurauksena voi olla muun muassa kalsium- tai kloridikanavan avautuminen (Norman 2008). Kalsitriolin nopeiden vasteiden kautta aikaansaamia biologisia vasteita on useita muitakin (Freese ja Voutilainen 2012). Nopeita vasteita voi syntyä esimerkiksi ohutsuolessa, luustossa, lisäkilpirauhasessa sekä maksassa ja haimassa (Norman 2008, Freese ja Voutilainen 2012).

#### 2.1.4 D-vitamiinin saantisuositukset ja saanti

##### *Saantisuositukset*

Suomalaiset ravitsemussuositukset perustuvat pohjoismaisiin ravitsemussuosituksiin (Nordic Council of Ministers 2013) (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Uudet pohjoismaiset ravitsemussuositukset 2012 julkaistiin lokakuussa 2013, ja niiden pohjalta valtion ravitsemusneuvottelukunta laati uudet suomalaiset ravitsemussuositukset 2014, jotka julkaistiin tammikuussa 2014. Suomalaisten ravitsemussuositusten 2014 mukaan D-vitamiinin suositeltava päivittäinen saanti ravinnosta on 10 µg kuuden kuukauden iästä 74 ikävuoteen saakka sekä naisille että miehille. 75-vuotiaille ja tätä vanhemmille päivittäinen saantisuositus on kaksinkertainen eli 20 µg. Tietyille ryhmille suositellaan ympärivuotista D-vitamiinilisän käyttöä turvaamaan riittävä D-vitamiinin saanti, ja näitä ryhmiä ovat lapset ja nuoret (2 viikon iästä 2 ikävuoteen saakka 10 µg/vrk, 2-18-vuotiaille 7,5 µg/vrk), raskaana olevat ja imettävät naiset (10 µg/vrk) sekä ikääntyneet (yli 60-vuotiaat, 20 µg/vrk) (Taulukko 1) (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014).

Taulukko 1. D-vitamiinin saantisuositukset Suomessa kohderyhmittäin.

<i>Kohderyhmä</i>	<i>D-vitamiinin päivittäinen saantisuositus ravinnosta (µg/vrk)</i>	<i>D-vitamiinilisän suositeltu suuruus (µg/vrk)</i>
2 viikon iästä 6 kuukauden ikään saakka	-	10
6 kk-23 kk	10	10
2-17-vuotiaat	10	7,5
18-60-vuotiaat	10	7,5*
61-74-vuotiaat	10	20
≥75-vuotiaat	20	20
Raskaana olevat ja imettävät naiset	10	10

\* D-vitamiinilisää suositellaan lokakuun alusta maaliskuun loppuun, mikäli ei käytetä suositellulla tavalla kalaa, D-vitamiinoituja maitovalmisteita ja rasvaviljoita.

Lähde: Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Terveyttä ruoasta - Suomalaiset ravitsemussuositukset 2014.

D-vitamiinilla täydennettyjä maitovalmisteita (noin 5 dl) ja kasviöljypohjaisia rasvaviljoita suositellaan käytettäväksi päivittäin (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Kalaa, D-vitamiinin keskeistä lähdettä ruokavaliossa, suositellaan syötäväksi 2-3 kertaa viikossa eri kalalajeja vaihdellen. Suomalaisten ravitsemussuositusten mukaan aikuisten on näin syömällä mahdollista saavuttaa D-vitamiinin saannin tavoitetaso ilman ravintolisän käyttöä. Mikäli edellä mainittuja ruoka-aineita ei käytetä säännöllisesti suositellulla tavalla, voi ravintolisän käyttö olla perusteltua myös niille henkilöille, joille muutoin ei suositella ravintolisän käyttöä (18-60-vuotiaat, ks. taulukko 1) (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014).

D-vitamiinin saantisuositukset eivät ole samanlaiset kaikkialla maailmassa. Vuonna 2013 myös Keski-Euroopassa julkaistiin uudet D-vitamiinisuosituksien, joissa D-vitamiinia suositellaan ravintolisänä esimerkiksi lapsille ja nuorille (1-18-vuotiaat) 15–25 mikrogrammaa vuorokaudessa ja aikuisille (yli 18-vuotiaat) sekä ikääntyneille (65-vuotiaat ja iäkkäämmät) 20–50 mikrogrammaa vuorokaudessa kehon painosta riippuen syyskuun ja huhtikuun välisenä aikana ja tarvittaessa ympäri vuoden, mikäli riittävää D-vitamiinin muodostumista ihossa ei ole kesän aikana varmistettu (ikäntyneille suositellaan ravintolisän käyttöä ympäri vuoden johtuen ihon heikentyneestä kyvystä muodostaa D-vitamiinia) (Płudowski ym. 2013). Myös riskiryhmille on laadittu omat suosituksensa, ja esimerkiksi lihaville (painoindeksi yli 30) aikuisille D-vitamiinisuositus (ravintolisä) on 40–100 mikrogrammaa lihavuuden vaikeusasteesta riippuen ympäri vuoden (Płudowski ym. 2013).

Suosituksset ovat siis huomattavasti korkeammat kuin mitä esimerkiksi uusissa suomalaisissa ravitsemussuosituksissa.

Yhdysvalloissa D-vitamiinin päivittäinen saantisuositus (RDA, *Recommended Dietary Allowance*) on puolestaan 15 mikrogrammaa 1-vuotiaista lapsista aina 70 ikävuoteen saakka (myös raskaana olevat ja imettävät naiset) (U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services 2010, Institute of Medicine 2011). Yli 70-vuotiaille henkilöille suositellaan 20 mikrogramman päivittäistä D-vitamiinin saantia.

### *Saanti*

Suomalaisten D-vitamiinin saanti on Finravinto 2012 –tutkimuksen mukaan parantunut (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Vielä edellisessä Finravinto 2007 -tutkimuksessa suomalaisten energiaan suhteutettu D-vitamiinin saanti ravinnosta oli alle 80 % suositellusta saannista (suositus tuolloin 7,5 µg) (Kansanterveyslaitos 2008). Kun D-vitamiinin saantia verrataan uusien suomalaisten ravitsemussuositusten 2014 asettamaan D-vitamiinin saantisuositukseen (10 µg), oli miesten D-vitamiinin saanti ruoasta keskimäärin riittävää (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Naiset eivät saavuttaneet suositusta ilman ravintolisän käyttöä (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Työikäisistä miehistä 33 % ja naisista 55 % käytti D-vitamiinivalmistetta, ikääntyneiden vastaavat luvut olivat 37 % ja 60 % (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Tärkeimmät D-vitamiinin saantilähteet ravinnossa olivat kalaruoat sekä täydennetyt maitovalmisteet ja ravintorasvat (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a).

Niiden miesten, jotka eivät käyttäneet D-vitamiinilisää lainkaan, D-vitamiinin keskimääräinen (keskiarvo) päivittäinen saanti ruoasta oli työikäisten (25–60-vuotiaat) ryhmässä 11,3 µg ja ikääntyneiden (61–74-vuotiaat) ryhmässä 12,8 µg (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Naisten vastaavat luvut olivat 8,5 µg ja 9,2 µg. D-vitamiinivalmisteiden käyttäjillä D-vitamiinin kokonaissaanti (ruoasta saatava D-vitamiini ja D-vitamiinilisä) oli työikäisillä miehillä 29,0 µg (ruoasta 10,3 µg ja D-vitamiinilisästä 18,7 µg) ja ikääntyneillä miehillä 32,5 µg (ruoasta 12,2 µg ja D-vitamiinilisästä 20,3 µg). Naisten vastaavat luvut olivat työikäisillä 24,7 µg (8,8 µg/16,0 µg) ja ikääntyneillä 25,5 µg (8,3 µg/17,2 µg). D-vitamiinilisää käyttävien D-vitamiinin saanti ruoasta ei eronnut D-vitamiinilisää käyttämättömien välillä työikäisillä tai ikääntyneillä (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a).

### 2.1.5 D-vitamiinin puutos ja liikasaanti

#### *Puutos*

D-vitamiinin normaalista pitoisuudesta on kiistelty paljon eikä tällä hetkellä ole standardimääritelmää optimaaliselle verenkierron D-vitamiinipitoisuudelle (Holick ja Chen 2008, Mithal ym. 2009, Lamberg-Allardt ym. 2013). Useimpien tutkijoiden mielestä puutos on kyseessä, kun seerumin kalsidiolipitoisuus on alle 50 nmol/l, ja pitoisuus 51–74 nmol/l viittaa puolestaan riittämättömään saantiin (Holick ja Chen 2008). Riittävän seerumin kalsidiolipitoisuuden alarajana pidetään pitoisuutta 75 nmol/l, mutta optimaaliseksi pitoisuudeksi esitetään kuitenkin 90–100 nmol/l (Bischoff-Ferrari ym. 2006, Holick ja Chen 2008). Tämä perustuu pääasiassa havaintoihin siitä kalsidiolipitoisuudesta, jossa kalsiumin imeytyminen suolistosta on tehokkainta (yli 80 nmol/l) ja jossa verenkierron lisäkilpirauhashormonipitoisuus on alimmillaan (noin 75–100 nmol/l) (PTH -pitoisuus on käänteisesti yhteydessä kalsidiolipitoisuuteen) (Haug ym. 1999c, Holick 2007, Holick ja Chen 2008). Normaalipitoisuuden määrittämiselle antaa suuntaa myös tieto siitä, että päiväntasaajan lähellä luonnonvaraisesti elävien kansojen kalsidiolipitoisuus on ympäri vuoden yli 100 nmol/l (Paakkari 2013).

Myös uusissa keskieurooppalaisissa D-vitamiinisuosituksissa otetaan kantaa verenkierron kalsidiolipitoisuuteen. Asiantuntijapaneeli suosittelee, että kalsidiolipitoisuuden tulisi olla 75–125 nmol/l (Pludowski ym. 2013). Uusia pohjoismaisia ravitsemussuosituksia varten tehdyn systemaattisen kirjallisuuskatsauksen perusteella taas päädyttiin siihen, että riittävä pitoisuus on vähintään 50 nmol/l (Lamberg-Allardt ym. 2013).

D-vitamiinin saanti on puutteellista lähes kaikissa osissa maapalloa, ja D-vitamiinin puutosta pidetäänkin maailmanlaajuisena terveysongelmana (Holick ja Chen 2008, Mithal ym. 2009). Suomessakin väestön kalsidiolipitoisuudet viittaavat puutokseen; keskimääräinen verenkierron kalsidiolipitoisuus oli 45,3 nmol/l Terveys 2000 -tutkimukseen osallistuneilla suomalaisilla (Jääskeläinen ym. 2013). Tutkimukseen osallistui 5714 suomalaista naista ja miestä, jotka olivat iältään 30–79 -vuotiaita (keski-ikä noin 51 vuotta) (Jääskeläinen ym. 2013). Vuonna 2010 annetun uuden maitovalmisteiden ja ravintorasvojen D-vitamiinisuosituksen jälkeen ei kuitenkaan ole vielä julkaistu tuloksia vitamiinivaikutuksista väestön D-vitamiinitilaan (Lamberg-Allardt ym. 2013).

D-vitamiinin puutos on yhdistetty moniin eri sairauksiin. D-vitamiinin klassiset puutossairaudet ovat lapsilla riisitauti ja aikuisilla osteomalasia (Freese ja Voutilainen 2012). Näissä sairauksissa luuston mineralisaatio on tyypillisesti riittämätöntä (Holick 2005, Freese ja Voutilainen 2012). D-vitamiinin puutos voi johtaa myös sekundaariseen hyperparatyroidismiin eli lisäkilpirauhasen liikatoimintaan, mikä puolestaan lisää muun muassa osteoporoosin riskiä heikentyneen luuston kunnon vuoksi (Holick 2005). D-vitamiinin puutos aiheuttaa myös lihasheikkoutta lisäten kaatumisten ja murtumien riskiä (Holick 2005, Scragg 2011, Lamberg-Allardt ym. 2013). Lisääntyvän tutkimusnäytön mukaan puutos näyttäisi kohottavan riskiä sairastua myös moniin autoimmuunisairauksiin kuten tyypin 1 diabetekseen, MS-tautiin, nivelreumaan, tulehduksellisiin suolistosairauksiin ja psoriasikseen sekä sydän- ja verisuonitauteihin ja moniin yleisiin syöpiin (esimerkiksi rinta- ja eturauhassyöpä, paksusuolensyöpä) (Holick 2005, Holick 2007, Lamberg-Allardt ym. 2013). D-vitamiinin puutokseen on yhdistetty myös kohonnut verenpaine, metabolinen oireyhtymä, heikentynyt glukoosiaineenvaihdunta ja tyypin 2 diabetes sekä tartuntatauteja kuten tuberkuloosi (Holick ja Chen 2008, Mithal ym. 2009, Zhao ym. 2010b, Scragg 2011, Lamberg-Allardt ym. 2013). Myös kielteisistä vaikutuksista neuropsykologisiin toimintoihin on viitteitä (Zhao ym. 2010b). D-vitamiinin puutos on yhdistetty myös kokonaiskuolleisuuden lisääntymiseen (Scragg 2011, Virtanen ym. 2011, Lamberg-Allardt 2013).

D-vitamiinia on tutkittu paljon ja se on tällä hetkellä suuren mielenkiinnon kohteena (Scragg 2011, Lamberg-Allardt ym. 2013). D-vitamiinin terveysvaikutuksista on tehty paljon niin havainnoivia tutkimuksia (poikkileikkaus-, tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimuksia) kuin myös kokeellisia tutkimuksia (satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia, RCT, *randomized controlled trial*) (Scragg 2011). Lisäksi monia systemaattisia kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyyseja on olemassa, myös sellaisia, jotka perustuvat kokeellisiin tutkimuksiin ja tarjoavat näin ollen vahvinta tutkimusnäyttöä (Scragg 2011, Lamberg-Allardt ym. 2013). Tällä hetkellä tutkimusnäyttö on kuitenkin vakuuttavaa vasta luustoon liittyvien sairauksien sekä kaatumisten ja kokonaiskuolemien osalta (Lamberg-Allardt ym. 2013). Lisää kokeellisia tutkimuksia tarvitaan vahvistamaan D-vitamiinin mahdollinen suojaava vaikutus muiden edellä mainittujen sairauksien osalta (Scragg 2011, Lamberg-Allardt ym. 2013). Toisaalta monet krooniset sairaudet kehittyvät vasta useiden vuosien jälkeen, ja koska kokeelliset tutkimukset kestävät yleensä lyhyemmän aikaa, on D-vitamiinin puutoksen yhteyttä kroonisiin sairauksiin haastavaa tutkia (Lamberg-Allardt ym. 2013).

D-vitamiinin puutos voi johtua joko riittämättömästä altistumisesta auringonvalolle, puutteellisesta ruokavaliosta tai elimistön aineenvaihduntahäiriöstä (hydroksylaatioreaktioiden häiriöt) (Freese ja Voutilainen 2012). D-vitamiinin puutokselle altistavia tekijöitä ovat muun muassa talvikuukaudet, leveysaste (kaukaisempi sijainti päiväntasaajasta) ja auringonvalolle altistumiseen vaikuttavat tekijät (esimerkiksi aurinkovoiteiden käyttö ja kulttuuriin sidonnaiset tavat) samoin kuin ikääntyminen, naissukupuoli, ruokavalinnat sekä D-vitamiinia sisältäviin ravintolisiin liittyvä kansallinen politiikka (Mithal ym. 2009).

*Talvikuukausien* aikana riski D-vitamiinin puutokselle on suurempi sellaisissa maissa, jotka sijaitsevat *kauempana päiväntasaajasta*, sillä auringon UVB-säteily ei ole riittävää D-vitamiinisynteesiin (Mithal ym. 2009, Freese ja Voutilainen 2012). Tällöin ravinnon merkitys D-vitamiinin lähteenä korostuu (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a).

*Aurinkovoiteiden käyttö* heikentää D<sub>3</sub>-vitamiinin muodostusta, sillä vaikka aurinkovoiteet estävätkin tehokkaasti auringossa palamista ja ihon vaurioitumista imemällä tehokkaasti UVB-säteilyä, ne myös heikentävät erittäin merkittävästi ihon kykyä tuottaa D-vitamiinia; esimerkiksi suojakerroin 8 heikentää ihon kykyä tuottaa kolekalsiferolia 95 % (Holick 2005). Näin ollen tunnollisesti aurinkovoiteita käyttävien henkilöiden riski D-vitamiinin puutokselle on suurentunut (Holick 2005). *Tummempi ihon pigmentti* taas vaatii pidempiaikaisen altistuksen auringonvalolle tuottaakseen vastaavan määrän D<sub>3</sub>-vitamiinia kuin vaaleamman pigmentin omaavien henkilöiden iho (Mithal ym. 2009). Tämä johtuu siitä, että melaniini, joka saa aikaan ihon pigmentin, on kuin äärimmäisen tehokas aurinkovoide, joka imee itsensä auringon ultraviolettisäteitä ja suojaa näin ihosoluja (Haug 1999a, Holick 2005, Holick ja Chen 2008). Myös *ulkoilma-aktiviteettien rajoittaminen* esimerkiksi kaupungistumisen seurauksena vaikuttaa maailmanlaajuisesti tarkasteltuna osaltaan elimistön D-vitamiinitilaan; kaupungeissa niin naiset kuin miehetkin sekä asuvat että työskentelevät pääosin sisätiloissa toisin kuin maaseudulla, ja lisäksi kaupunkien ilmansaasteet toimivat esteenä UVB-säteilylle ja vaikuttavat näin sen määrään (Mithal ym. 2009). Lisäksi ilmasto on useissa maissa kuuma suuren osan vuodesta, joten auringossa oleilua vältetään, mikä osaltaan vaikuttaa vähentyneeseen auringonvalolle altistumiseen (Mithal ym. 2009). Monissa kulttuureissa aurinkoon ei hakeuduta edes rusketuksen vuoksi, sillä *ihanteena on vaalea iho* (Mithal ym. 2009).

*Ikääntyminen* vaikuttaa D-vitamiinistatukseen ainakin kahdella eri tavalla. Ensinnäkin ihossa

olevan D-vitamiinin esiasteen, 7-dehydrokolesterolin, määrä vähenee iän myötä; 70-vuotiaan henkilön iho kykenee tuottamaan vain noin 25 % kolekalsiferolia siitä määrästä, minkä terveen nuoren aikuisen iho tuottaa (Holick 2005, Freese ja Voutilainen 2012). Lisäksi ikääntyneet joutuvat usein viettämään pitkittyneitä ajanjaksoja sisätiloissa esimerkiksi laitostai sairaalahoidon vuoksi, mikä entisestään pahentaa tilannetta (Mithal ym. 2009). *Naissukupuoli* puolestaan lisää D-vitamiinipuutoksen riskiä vaatetuksen vuoksi, sillä joissakin kulttuureissa ja uskonnoissa naisten peittävä pukeutuminen (esimerkiksi hunnun käyttö) on suotavaa, eikä iho näin ollen pääse altistumaan auringonvalolle (Mithal ym. 2009). Myös *raskaana olevat* sekä pitkään *imettävät naiset* ovat suuremmassa riskissä D-vitamiinipuutokselle, sillä heillä monien ravintoaineiden tarve on lisääntynyt, myös D-vitamiinin (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2005, Mithal ym. 2009). Lisäksi *ylipaino* voi alentaa D-vitamiinin hyväksikäyttöä yli 50 % normaalipainoisiin henkilöihin verrattuna ja altistaa näin D-vitamiinin puutokselle (Holick 2005, Freese ja Voutilainen 2012).

*Ruokavalinnat* vaikuttavat luonnollisesti D-vitamiinin saantiin ja näin ollen myös elimistön D-vitamiinitilaan. Koska ruokavaliossa on varsin niukasti D-vitamiinin lähteitä, ruoka-ainerajoitukset näissä D-vitamiinia sisältävissä ryhmissä (kalat, vitaminoidut maitovalmisteet ja ravintorasvat, kananmunat, metsäsienet) esimerkiksi kulttuuriin sidonnaisista syistä tai ruoka-aineallergioiden vuoksi heijastuvat olennaisesti myös D-vitamiinin saantiin. Lisäksi *kansallisella lisäravinteisiin liittyvällä politiikalla* voi olla oma vaikutuksensa (Mithal ym. 2009). Väestön D-vitamiinin saantiin voidaan vaikuttaa antamalla suosituksia tietyistä ruoka-ainevalinnoista, elintarvikkeiden täydentämisestä D-vitamiinilla sekä ravintolisien käytöstä (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). D-vitamiinilisän käytöllä ja sen suuruudella voi olla keskeinen merkitys yksilön D-vitamiinin saannille, etenkin jos altistuminen auringonvalolle on vähäistä tai jos ruokavalio ei sisällä D-vitamiinin lähteitä. Suositellun D-vitamiinilisän suuruus vaihtelee huomattavasti eri maiden kesken, ja tämä voi heijastua ratkaisevasti yksilön D-vitamiinin saantiin.

D-vitamiinin saannin (täydennys D-vitamiinilla ja D-vitamiinilisä) annos-vastesuhdetta seerumin kalsidiolipitoisuuteen tarkastelleet tutkimukset viittaavat siihen, että 1-2,5 mikrogrammaa D-vitamiinia vuorokaudessa nostaa seerumin kalsidiolipitoisuutta 1-2 nmol/l (Lamberg-Allardt ym. 2013). Vaikutus riippuu kuitenkin yksilön lähtötasosta siten, että vaste on suurempi lähtötason ollessa alhainen.

Myös D-vitamiinin *hydroksylaatioreaktioiden häiriöt* voivat johtaa D-vitamiinin puutokseen

(Freese ja Voutilainen 2012). Esimerkiksi magnesiumin puute voi aiheuttaa näitä häiriöitä ja vaikuttaa siten yksilön D-vitamiinitilaan, sillä D-vitamiinin aineenvaihdunnassa useat kohdat, muun muassa juuri maksan ja haiman hydroksylaatioreaktiot, ovat riippuvaisia magnesiumista (Zittermann 2013).

### *Liikasaanti*

Koska ihon D-vitamiinisynteesi on tarkkaan säädeltyä, D-vitamiinia ei muodostu iholla liiallisia määriä (Freese ja Voutilainen 2012). Ravinnostakaan D-vitamiinia ei voi saada haitallisia määriä, mutta ravintolisistä sitä on mahdollista saada liikaa (Freese ja Voutilainen 2012). Ravintolisistä aiheutuneista D-vitamiinimyrkytyksistä on kuitenkin raportoitu vain satunnaisesti ja kolekalsiferolin liikasaanti on harvoin hyperkalsemian (suurentuneen verenkierron kalsiuminpitoisuuden) syy (Araki ym. 2011, Freese ja Voutilainen 2012, Bell ym. 2013). Viimeaikaiset raportoidut myrkytystapaukset ovatkin käytännössä liittyneet munuaispotilaiden saamaan kalsitriolin liika-annokseen (Paakkari 2013). Joitakin laajoja liiallisesta kolekalsiferolin saannista johtuvia myrkytystapauksia kuitenkin tunnetaan; esimerkiksi Bostonissa arviolta noin 33 000 ihmistä altistui viiden ja puolen vuoden ajan maidolle, jonka D-vitamiinipitoisuus oli satakertainen normaaliin pitoisuuteen nähden (Paakkari 2013). Heidän verenkierron kalsidiolipitoisuudet olivat hyvin suuret, keskimäärin 560 nmol/l (Paakkari 2013). Sadat ihmiset sairastuivat ja saivat myrkytysoireita (Paakkari 2013). Iso-Britanniassa taas puhkesi 1950-luvulla pienten lasten hyperkalsemiaepidemia, josta syytettiin maidon liiallista D-vitamiinointia, vaikka todisteita tästä oli vain vähän (A British Paediatric Association Report 1964). Tapaus johti kuitenkin siihen, että niin Iso-Britanniassa kuin muuallakin Euroopassa maitotuotteiden täydennys D-vitamiinilla kiellettiin, ja vasta hiljattain osa maista on aloittanut vitamiinoinnin uudestaan, Suomi ensimmäisten joukossa (Holick ja Chen 2008).

D-vitamiini on hyvin siedetty suurinakin kerta-annoksina, sillä vasta erittäin suuria annoksia (1,2 mg) käytettäessä esiintyy akuutteja myrkytyksen oireita aikuisilla (Freese ja Voutilainen 2012). Pitkäaikaisesti käytettynä noin 250 µg suuruiset päivittäiset D-vitamiiniannokset voivat aiheuttaa D-vitamiinimyrkytyksen, jossa plasman kalsidiolipitoisuus on yli 375 nmol/l (yli 150 ng/l) (Freese ja Voutilainen 2012). Tämä aiheuttaa hyperkalsemiaa, sillä kalsiumin ja fosfaatin imeytyminen ohutsuolesta tehostuu samoin kuin niiden mobilisaatio luustosta (Freese ja Voutilainen 2012). Elimistön kalsiumtasapaino järkkyy, ja lopulta seurauksena on kalsinoosi, jossa kalsiumin ja fosfaatti kiteytyvät pehmytkudoksiin, etenkin sydämeen,



munuaisiin sekä verenkierto- ja hengityselimistöön ja lähes kaikkiin muihinkin kudoksiin (Freese ja Voutilainen 2012). D-vitamiinimyrkytyksen oireet ovat moninaiset; muun muassa sekavuutta, yleistä heikkoutta, pahoinvointia, oksentelua, ruoansulatuskanavan oireita, nestevojausta, janoa, ruokahaluttomuutta, lihassärkyä, päänsärkyä samoin kuin laihtumista voi esiintyä merkkeinä myrkytyksestä (Freese ja Voutilainen 2012, Paakkari 2013). Liiallisesta D-vitamiinin nauttimisesta on siis haittaa, ja tarvittavan D-vitamiinilisän suuruus tulisikin määrittää yksilöllisesti perustuen verenkierron kalsidiolipitoisuuden mittaukseen (Paakkari 2013).

Euroopan elintarviketurvallisuusviranomainen EFSA (European Food Safety Authority) antoi heinäkuussa 2012 uuden suosituksen suurimmasta hyväksyttävästä D-vitamiinin päiväsaannista; aikuisille ( $\geq 18$ -vuotiaille) sekä 11–17-vuotiaille lapsille tämä suositus on 100  $\mu\text{g}$ , 1-10-vuotiaille lapsille 50  $\mu\text{g}$  ja 0-12 kuukauden ikäisille lapsille 25  $\mu\text{g}$  vuorokaudessa (EFSA 2012). Keski-Euroopassa on muuten käytössä samat suositukset, mutta lihaville aikuisille ja ikääntyneille suurin hyväksyttävä päiväsaanti on 250  $\mu\text{g}$  vuorokaudessa (Płodowski ym. 2013). Yhdysvalloissa suurin hyväksyttävä päiväsaanti on 100  $\mu\text{g}$  yhdeksän vuoden iästä alkaen ja 25–75  $\mu\text{g}$  alle 9-vuotiaille (ikäryhmästä riippuen) (Institute of Medicine 2011). Uusissa suomalaisissa ravitsemussuosituksissa 2014 D-vitamiinin turvallisen saannin ylärajaksi on määritelty 100  $\mu\text{g}/\text{vrk}$  (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014).

## 2.2 Depressio

*Masennustila* eli *depressio* on masennusoireyhtymä (Isometsä 2011). Suomessa virallisena tautiluokituksena on käytössä Maailman terveysjärjestön (*World Health Organization*, WHO) laatiman kansainvälisen ICD-10 (*International Classification of Diseases*) –luokituksen paikallistettu versio, joka jaottelee depressiot (yksittäisiksi) masennustiloiksi (F32) ja toistuvaksi masennukseksi (F33), jossa potilaalla on esiintynyt masennustila vähintään kerran aiemminkin (Isometsä 2011, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2011, Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Itse masennusoireyhtymän kriteerit ovat kummassakin tapauksessa samat (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Masennusoireyhtymät luokitellaan mielenterveyden häiriöihin (Isometsä 2011). Suomessa on lisäksi käytössä Psykiatrian luokituskäsikirja, joka on erillispainos ICD-10 -tautiluokituksen psykiatriaan liittyvistä diagnooseista ja tarkoitettu palvelemaan etenkin mielenterveyspalveluissa työskentelevää henkilöstöä (Terveiden ja hyvinvoinninlaitos 2012).

Esimerkiksi Yhdysvalloissa on puolestaan käytössä ICD-luokittelun ohella American Psychiatric Association -yhdistyksen laatima *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) -luokittelu, joka keskittyy nimenomaan mielenterveyshäiriöihin (American Psychiatric Association 2014b). Luokittelu on standardoitu, ja sitä käyttävät mielenterveyden alan ammattilaiset (American Psychiatric Association 2014a). ICD- ja DSM- luokittelut on pyritty tekemään mahdollisimman yhtäläisiksi (American Psychiatric Association 2014b). Uusin painos, DSM-5, on hiljattain julkaistu (toukokuu 2013) (American Psychiatric Association 2014c).

### 2.2.1 Depression yleisyys, oireet, diagnosointi ja vaikeusaste

#### *Yleisyys*

Depressio on keskeinen kansanterveysongelma (Depressio: Käypä hoito -suositus 2013). Se on yleinen sairaus, sillä depressiota sairastaa samanaikaisesti noin 5 % suomalaisesta aikuisväestöstä eli noin 250 000 henkilöä (Heiskanen ym. 2011, Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Lapsilla (0-12-vuotiaat) depressio on kohtalaisen harvinainen sairaus, sillä sen esiintyvyys on ikäryhmästä riippuen noin 0,5-2 % (Karlsson ja Marttunen 2011). Murrosiässä depressio kuitenkin yleistyy voimakkaasti, ja se on yksi nuoruusikäisten

(12–22-vuotiaat) yleisimmistä terveysongelmista; aikuisikään mennessä 15 % nuorista on sairastanut arkielämän toimintakykyä haittaavan masennusjakson (Karlsson ja Marttunen 2011). Eläkeikäisistä taas depressiota sairastaa noin 12–13 % (Heiskanen ym. 2011). Elämänaikaisesti tarkasteltuna arviolta noin 20 % väestöstä kärsii diagnostiset kriteerit täyttävästä ja todennäköisesti myös hoitoa vaativasta depressiosta (Heiskanen ym. 2011). Depressiot ovat noin 1,5-2 kertaa yleisempiä naisilla kuin miehillä (Depressio: Käypä hoito -suositus 2013). Myös maailmanlaajuisesti tarkasteltuna depressio on yleinen sairaus, sillä siitä kärsii jopa yli 350 miljoonaa eri-ikäistä ihmistä (WHO 2012). Depressio aiheuttaa valtavaa sairaustaakkaa ja on suurin työkyvyttömyyttä aiheuttava sairaus (WHO 2012).

### *Oireet ja diagnosointi*

Lääketieteellisessä kielenkäytössä käytetään käsitteitä ”depressio” ja ”kliininen depressio” hieman epätarkasti, mutta yleensä niillä viitataan oirekuvaltaan vakavampiin masennustiloihin (Isometsä 2011). Arkikielessäkään depressiosta ei puhuta kovin täsmällisesti, ja masennus-sanaa käytetäänkin monin tavoin ja useissa eri merkityksessä (Heiskanen ym. 2011).

Elämässä tapahtuneiden ikävien asioiden seurauksena henkilö voi tuntea itsensä hetkellisesti surulliseksi, alavireiseksi ja väsyneeksi, eikä häntä kiinnosta oikein mikään; mielialan lasku ei kuitenkaan ratkaisevasti vaikuta henkilön jokapäiväiseen elämään (Heiskanen ym. 2011). Tällainen hetkellinen, ohimenevä masennuksen tunne samoin kuin mielialan vaihtelu ovat osa normaalia elämää (Isometsä 2011). On luonnollista kokea surua menetettyään jotain tärkeää, esimerkiksi lähiomaisen kuoltua (Isometsä 2011). Mikäli *masentunut tunnetila* kuitenkin jatkuu ja kestää yhtäjaksoisesti viikkoja, kuukausia tai jopa vuosia, puhutaan *masentuneesta mielialasta*, joka on yksi masennusoireyhtymän ydinoireista (Heiskanen ym. 2011, Isometsä 2011). Kun masentuneen mielialan lisäksi esiintyy myös muita siihen liittyviä oireita, on kyseessä *masennusoireyhtymä* (Isometsä 2011).

Depressioon liittyy joukko tyypillisiä oireita, jotka on esitetty taulukossa 2. Depression diagnoosi edellyttää vähintään neljän taulukossa mainitun oireen esiintymistä yhtä aikaa ainakin kahden viikon ajan ja oireiden on oltava vaikeusasteeltaan kliinisesti merkittäviä (Isometsä 2011, Depressio: Käypä hoito 2013). Lisäksi vähintään kahden näistä oireista on oltava kohdassa B mainittuja (masentunut mieliala suurimman osan aikaa; kiinnostuksen tai mielihyvän menettäminen asioihin, jotka ovat tavallisesti kiinnostaneet tai tuottaneet mielihyvää; vähentyneet voimavarat tai poikkeuksellinen väsymys) (Isometsä 2011,

Depressio: Käypä hoito 2013). On kuitenkin huomioitava, että vaikka depressioon liittyvät ydinoireet ovat potilailla yleensä samanlaisia, voi oirekuva eri potilaiden välillä vaihdella suuresti.

Taulukko 2. Depression oirekriteerit (muokattu Depressio: Käypä hoito -suositus 2013).

<i>Oirekriteerit/oirekuva</i>
<b>A. Masennusjakso on kestänyt vähintään kahden viikon ajan</b>
<b>B. Todetaan vähintään kaksi seuraavista oireista:</b>
1. Masentunut mieliala suurimman osan aikaa
2. Kiinnostuksen tai mielihyvän menettäminen asioihin, jotka ovat tavallisesti kiinnostaneet tai tuottaneet mielihyvää
3. Vähentyneet voimavarat tai poikkeuksellinen väsymys
<b>C. Todetaan jokin tai jotkin seuraavista oireista niin, että oireita on yhteensä (B ja C yhteenlaskettuina) vähintään neljä:</b>
4. Itseluottamuksen tai omanarvontunnon väheneminen
5. Perusteettomat tai kohtuuttomat itsesyytökset
6. Toistuvat kuolemaan tai itsemurhaan liittyvät ajatukset tai itsetuhoinen käyttäytyminen
7. Subjekttiivinen tai havaittu keskittymisvaikeus, joka voi ilmetä myös päättämättömytenä tai jahkailuna
8. Subjekttiivinen tai havaittu psykomotorinen muutos (kiihtymys tai hidastuneisuus)
9. Unihäiriöt
10. Ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, johon liittyy painon muutos

Lähde: Depressio. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013.

Depressio diagnosoidaan lääkärin tekemän huolellisen haastattelun pohjalta eikä sitä voi tehdä luotettavasti itse (Aho ym. 2009, Heiskanen ym. 2011). Keskeistä diagnostiikassa on erottaa, etteivät depression oireet johdu jostain muusta syystä, kuten kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä, jostakin somaattisesta sairaudesta (esimerkiksi folaatin tai B<sub>12</sub>-vitamiinin puutos, endokrinologiset häiriöt, sydän- tai aivoinfarkti), lääkehoidosta (esimerkiksi kortikosteroidit tai beetasalpaajat) tai päihderiippuvuudesta (Depressio: Käypä hoito -suositus 2013). Myös surureaktio esimerkiksi lähiomaisen kuoleman johdosta täytyy sulkea pois erotusdiagnostiikassa (Depressio: Käypä hoito -suositus 2013).

Depression tunnistamisen avuksi terveydenhuollossa on kehitetty erilaisia seulontamenetelmiä, kyselylomakkeita, joiden avulla kartoitetaan depression oireita (Isometsä 2011). Tällaisia ovat esimerkiksi suomalainen DEPS (depressioseula) ja Beckin depressioasteikon eri versiot. Seulontamenetelmiä voidaan käyttää apuna depression tunnistamisessa ja arvioinnissa, mutta depression diagnoosia ei voi tehdä pelkästään niiden avulla (Isometsä 2011).

### *Vaikeusaste*

Depressiot jaetaan yleensä oireiden vaikeusasteen ja laadun perusteella lieviin, keskivaikeisiin, vaikeisiin ja psykoottisiin depressioihin (Isometsä 2011). Depression vaikeusastetta voidaan arvioida ICD-10 -tautiluokituksessa oireiden lukumäärän perusteella siten, että lievässä depressiossa edellä mainittuja oireita (ks. taulukko 2) on 4–5, keskivaikeassa 6–7 ja vaikeassa 8–10 sekä kaikki oireet kohdasta B (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Psykoottisessa depressiossa esiintyy myös harhaluuloja (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Depression vaikeusastetta voidaan arvioida lisäksi esimerkiksi oiremittareiden kuten Montgomery-Åsbergin depressioasteikon, Hamiltonin depressioasteikon tai Beckin depressioasteikon avulla (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Depression oirekuvan vaikeusaste korreloi yleensä selvästi depressioniin liittyvän toimintakyvyn laskun kanssa, ja näin ollen myös toimintakyvyn heikkenemistä voidaan käyttää apuna arvioinnissa (Isometsä 2011, Depressio: Käypä hoito –suositus 2013).

Lisäksi on huomattava, että depressioniin liittyy korkea itsemurhan riski; esimerkiksi psykiatrisilla masennuspotilailla se on noin 20-kertainen normaaliväestöön verrattuna, ja kaikista itsemurhista noin  $\frac{2}{3}$  liittyy depressioniin (Isometsä 2011). Asianmukainen hoito todennäköisesti alentaisi itsemurhakuolleisuutta olennaisesti, mutta haasteena on tunnistaa suurimmassa riskissä olevat henkilöt. Miessukupuoli näyttäisi kuitenkin olevan yksi keskeisimmistä riskitekijöistä, sillä depressiivisten miesten itsemurhakuolleisuus on noin kaksinkertainen naisiin verrattuna (Isometsä 2011).

### 2.2.2 Depression syyt ja riskitekijät

Depressio on taustaltaan monitekijäinen sairaus eikä sen syntyyn ole vain yhtä syytä; sekä biologiset, psykologiset että sosiaaliset tekijät vaikuttavat yhdessä häiriön kehittymiseen

(Heiskanen ym. 2011). Taustalla vaikuttavat tekijät voivat olla hyvin erilaisia; kielteiset tulkinnat itsestä, omasta elämästä ja ympäristöstä; tunne-elämän häiriöt; sosiaalisen kanssakäymisen vaikeudet; merkityksentunteen menetys ja aivojen välittäjäainehäiriöt ovat vain muutamia mahdollisia depression kehittymiseen liittyviä tekijöitä (Heiskanen ym. 2011). Depression synty voidaan parhaiten ymmärtää ajallisesti etenevänä moniulotteisena prosessina (Isometsä 2011).

Sosiaalinen tukiverkosto (esimerkiksi parisuhde, perhe, ystävät, työtoverit) toimii merkittävänä voimavarana elämän kriiseissä (Isometsä 2011). Tämän verkoston heikentymiseen liittyvät elämämuutokset kuten avioero, työttömäksi jääminen, vakava sairastuminen tai läheisen henkilön kuolema toimivatkin usein depression syntyyn vaikuttavina laukaisevina tekijöinä; yli ⅔ vakavista depressioista alkaa tällaisen suuren elämänmuutoksen jälkeen (Isometsä 2011).

Depression riskitekijät voidaan jakaa karkeasti elämäntilanteeseen liittyviin tekijöihin, biologisiin ja psyykkisiin tekijöihin sekä sairauksiin liittyviin riskitekijöihin (Heiskanen ym. 2011). Vaikka tutkimus depression taustatekijöistä ja sairausmekanismeista on jatkunut jo pitkään, ei depression etiologiaa ja patofysiologiaa vieläkään tunneta täysin (Anglin ym. 2013, Milaneschi ym. 2013). *Elämäntilanteeseen liittyviä tekijöitä* voivat olla esimerkiksi lapsuuden kaltoinkohtelu (muun muassa seksuaalinen hyväksikäyttö, heitteillejättö, fyysinen väkivalta), ihmissuhteen katkeaminen tai vaikeassa ihmissuhteessa eläminen samoin kuin taloudellinen turvattomuus (Heiskanen ym. 2011). *Biologisia ja psyykkisiä tekijöitä* ovat puolestaan muun muassa perinnöllinen alttius, tietyt persoonallisuuden piirteet, aiemmat masennusjaksot, hormonaaliset muutokset sekä herkkä ja epävakaata tunne-elämä (Heiskanen ym. 2011). Somaattiset sairaudet, lääkkeiden haittavaikutukset ja päihderiippuvuus taas ovat esimerkkejä *sairauksiin liittyvistä tekijöistä* (Heiskanen ym. 2011).

### 2.2.3 Depression hoito, toipuminen ja ennuste

#### *Hoito*

Koska depression oireet ja sen syntyyn vaikuttavat tekijät ovat moninaisia ja depressio on ilmiönä moniulotteinen, on myös sen hoito laaja-alaista (Heiskanen ym. 2011). Depressiota tulisi hoitaa Käypä hoito –suosituksen mukaan (Heiskanen ym. 2011). Hoidossa voidaan

pyrkii vaikuttamaan niin potilaan biologisiin, psykologisiin kuin sosiaaliseen ympäristöön vaikuttaviin seikkoihin (Isometsä 2011). Valittujen hoitomuotojen on oltava vaikuttavaksi osoitettuja (Isometsä 2011). Tällaisia ovat lääkehoito, monet psykoterapiat ja aivojen sähköhoito (Isometsä 2011).

Depression hoitomuotojen valinta on yksilöllistä ja siihen vaikuttavat ensisijaisesti taudin oireet ja niiden vaikeusaste samoin kuin potilaan elämäntilanne (Heiskanen ym. 2011, *Depressio: Käypä hoito –suositus* 2013). Myös sairauden puhkeamiseen vaikuttaneet seikat on otettava huomioon (Heiskanen ym. 2011). Lisäksi hoitomuotojen saatavuus ja potilaan omat toiveet vaikuttavat hoidon suunnitteluun (Isometsä 2011).

Lievässä depressiossa omat toimet voivat olla riittäviä (Heiskanen ym. 2011). Omatoimisessa depression hoitamisessa ja myös ehkäisyssä on keskeistä pyrkiä pitämään elämä aktiivisena, pyrkiä muuntamaan ja hallitsemaan taipumusta ajatella negatiivisesti sekä pyrkiä ratkomaan elämään tulevia ongelmia yksi kerrallaan (Tuulari 2011). Myös depressiohoitajan lyhytterapiasta, vertaistuesta ja Depressiokoulusta voi olla apua lievässä samoin keskivaikeassa masennustilassa (Heiskanen ym. 2011). Keskivaikeassa ja vaikeassa depressiossa tarvitaan lääkitystä, psykoterapiaa tai niiden yhdistämistä, ja vakavassa depressiossa voidaan myös turvautua psykiatriseen osastohoitoon ja aivojen sähköhoitoon (Heiskanen ym. 2011). Usein paras hoitotulos saavutetaan yhdistämällä useampia hoitomuotoja (Isometsä 2011).

Depression hoito jaetaan kolmeen vaiheeseen: akuutti-, jatko- ja ylläpitohoitoon (*Depressio: Käypä hoito -suositus* 2013). Akuutihoidossa päätavoitteena on potilaan mahdollisimman pikainen ja täydellinen toipuminen (oireettomuus), jatkohoitovaiheessa keskitytään estämään oireiden palaaminen ja ylläpito-vaiheessa pyrkimyksenä on ehkäistä uuden sairausjakson puhkeaminen (Isometsä 2011, *Depressio: Käypä hoito -suositus* 2013). On tärkeää saada potilas sitoutettua hoitoon ja huolehtia hoidon tuloksellisuuden seurannasta, jotta hoito olisi vaikuttavaa (Isometsä 2011).

Enemmistö lievää tai keskivaikeaa depressiota sairastavista potilaista hoidetaan perusterveydenhuollossa (terveyskeskukset ja työterveyshuolto), ja vain osalle potilaista hoito erikoissairaanhoidossa on tarpeen (Isometsä 2011). Jälkimmäinen hoitopaikka tulee kyseeseen etenkin silloin, kun depressio on vaikea, psykoottinen tai lääkeresistentti, tai kun potilas on vaikeasti monihäiriöinen tai itsetuhoinen. Mikäli depression katsotaan uhkaavan

potilaan pidempiaikaista työ- ja toimintakykyä, voi lähete erikoissairaanhoidon olla myös tarpeen (Isometsä 2011).

Vain vähemmistö sairastuneista hakee aktiivisesti apua depression hoitoon terveydenhuollosta (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Hoitoon hakeutumisen todennäköisyyttä lisäävät masennustilan vaikeus ja pitkäkestoisuus sekä siihen liittyvä koettu toimintakyvyttömyys. Myös monihäiriöisyys, erityisesti samanaikainen ahdistuneisuushäiriö, lisää todennäköisyyttä hakeutua hoitoon (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013).

Alle 40 % depressiota sairastavista on hoidon piirissä, ja vain joka viides saa masennukseen riittävää hoitoa (Heiskanen ym. 2011). Hoito ei tavoita lainkaan joka toista vakavaa depressiota sairastavaa henkilöä. Depression varhainen tunnistaminen ja hoitoon pääseminen onkin edelleen vajavaista, vaikka tietoa depressiosta ja sen hoidosta on saatavilla runsaasti. Mikäli sairaus jää hoitamattomaksi ja pitkittyy, muun muassa ennenaikaisen eläköitymisen ja itsemurhan riski kasvavat (Heiskanen ym. 2011).

#### *Toipuminen ja ennuste*

Keskimäärin depressio kestää noin 5-6 kuukautta (Isometsä 2011). Depression vaikeusaste vaikuttaa keskeisesti sairauden kestoon ja toipumisajan pituuteen; mitä vaikeammasta depressiosta on kyse, sitä kauemmin sairaus yleensä kestää ja sitä pidempi toipumisaika on tarpeen. Kun depression oireet ovat lievittyneet niin, että oirekriteerit eivät enää täyty, alkaa toipumis- eli remissiovaihe. Kun potilas on täysin oireeton, katsotaan toipumisen olevan täydellistä (Isometsä 2011).

Depressiosta toipumista tukevia tekijöitä on useita (Heiskanen ym. 2011). Terveet elämäntavat (muun muassa liikunta, terveellinen ja monipuolinen ravitsemus, päihteettömyys), elämän aktiivisuus (esimerkiksi aiemmin mielihyvää tuottaneiden asioiden tekeminen), yhteydenpito ystäviin, vertaistuki sekä myönteisen ajattelun lisääminen voivat auttaa toipumisessa ja kuntoutumisessa, mutta niitä pitää tehdä oman jaksamisen mukaan (Heiskanen ym. 2011).

Depressiolla on selvä taipumus uusiutua, ja uusiutumisen riski on sitä suurempi, mitä vaikeampi depressio on, mitä nuorempana oireilu on alkanut ja mitä enemmän potilaalla on muita samanaikaisia mielenterveyden häiriöitä (Isometsä 2011). Lisäksi päihteiden käyttö ja



elimelliset sairaudet vaikuttavat osaltaan ennusteeseen toipumisen todennäköisyyttä pienentäen (Isometsä 2011). Myös elämän aikana sairastettujen masennusjaksojen lukumäärä vaikuttaa uusiutumisen riskiin; karkeaksi arvioksi on esitetty, että yhden elämänaikaisen masennusjakson jälkeen riski depression uusiutumiselle on yli 50 %, kahden jakson jälkeen yli 70 % ja kolmen jälkeen yli 90 % (Isometsä 2011). Joillakin depressiopotilailla voi olla elämänsä aikana jopa kymmeniä masennusjaksoja (Isometsä 2011). Suuren uusiutumisen riskin vuoksi potilasta on depressiosta toipumisen jälkeen hoidettava ja seurattava vielä noin puolen vuoden ajan (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013).

#### 2.2.4 Depression ehkäisy

Depression ehkäisy väestötasolla on haastavaa (Isometsä 2011). Depressiota voidaan osin ehkäistä psykologisten interventioiden (esimerkiksi ryhmämuotoinen Depressiokoulu) avulla, mutta vaikuttavuus on korkeintaan kohtalainen (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Lisäksi depressiota voitaneen ennaltaehkäistä ainakin terveellisten elämäntapojen avulla; esimerkiksi kohtalainen määrä liikuntaa, työstressin ja –kuormituksen vähentäminen sekä alkoholin liikkakäytön ja humalahakuisen juomisen välttäminen auttavat suojautumaan depressiolta (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013).

#### 2.2.5 Depressio ja ravitsemus

Monien kansansairauksien kuten sydän- ja verisuonitautien, diabeteksen, syövän ja tuki- ja liikuntaelinten sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa elintavoilla on tärkeä merkitys, ja viime aikoina niiden yhteyttä myös depression on tutkittu runsaasti (Huttunen 2011). Kiinnostuksen kohteena on ollut liikunnan, unen ja päihteiden ohella myös ravitsemus. Ainakin B-ryhmän vitamiinien (etenkin folaatti, B<sub>12</sub>-vitamiini sekä tiamiini), kalarasvojen (omega-3-rasvahapot), aminohappo tryptofaanin sekä hiilihydraattien yhteyttä depression on tarkasteltu, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia kaikkien mainittujen ravintotekijöiden osalta. Esimerkiksi useissa B-ryhmän vitamiineja koskevissa tutkimuksissa on havaittu, että depressiopotilaiden veren folaatti-, B<sub>12</sub>-vitamiini- ja tiamiinipitoisuudet ovat olleet matalampia kuin terveillä ihmisillä, mutta kaikissa tutkimuksissa tätä havaintoa ei ole tehty (Huttunen 2011).

## 2.3 D-vitamiinin yhteys depressioniin

Sekä D-vitamiinin puutos että depressioni ovat vakavia maailmanlaajuisia terveysongelmia, ja niillä on vaikutuksia sairastavuuteen, kuolleisuuteen ja elämänlaatuun (Holick ja Chen 2008, Lee ym. 2011, Virtanen ym. 2011, Milaneschi ym. 2013). D-vitamiinin ja depressionin välillä on esitetty olevan yhteys, ja aiheesta on julkaistu useita tutkimuksia. Tutkimustulokset ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia niin havainnoivien kuin kokeellistenkin tutkimusten osalta; osassa tutkimuksista on löydetty yhteys näiden kahden välillä (esimerkiksi Jorde ym. 2008, Lee ym. 2011), osassa taas ei (esimerkiksi Pan ym. 2009, Kjærgaard ym. 2012). Ristiriitaisia tuloksia on selitetty muun muassa toisistaan poikkeavien aineistojen (esimerkiksi vaihtelevuus tutkittavien iän ja sukupuolen suhteen) ja erilaisten tutkimusmenetelmällisten tekijöiden (esimerkiksi erot sekoittavien tekijöiden huomioimisessa ja käytetyssä depressionin määrittämismenetelmässä) avulla sekä vaihtelevan suuruisten D-vitamiinilisien käytöllä.

### 2.3.1 Mahdolliset vaikutusmekanismit

Depression kehittyminen on monimutkainen ja monitahoinen prosessi, ja myös alhaisella seerumin D-vitamiinipitoisuudella (kalsidiolipitoisuudella) saattaa olla oma roolinsa depressionin synnyssä (Bertone-Johnson 2009, Lee ym. 2011, Anglin ym. 2013). Yhtenä mahdollisena vaikutusmekanismina D-vitamiinin ja depressionin välillä ovat *D-vitamiinireseptorit*. D-vitamiinireseptoreita on löydetty lukuisten muiden kudosten lisäksi myös laajalti keskushermostosta, ja näin ollen D-vitamiinin puutoksella voi olla kielteisiä vaikutuksia myös neuropsykologisiin toimintoihin (Bertone-Johnson 2009, Zhao ym. 2010b). Reseptoreita on käyttäytymistä säätelevissä aivojen osissa, esimerkiksi limbisessä järjestelmässä, aivokuorella ja pikkuaivoissa (Lee ym. 2010). Niitä on löydetty myös muun muassa pihtipoimusta ja hippokampuksesta, jotka on yhdistetty depressionin patofysiologiaan (Eyles ym. 2005, Bertone-Johnson 2009, Anglin ym. 2013). D-vitamiini on osallisena lukuisissa aivotoinnissa, muun muassa neurotrofisten tekijöiden säätelyssä ja aivojen kehityksessä, joten on mahdollista, että se liittyy myös depressioniin (Anglin ym. 2013).

D-vitamiini voi osallistua myös *geenien toiminnan säätelyyn*, ja tämä onkin toinen mahdollinen vaikutusmekanismi, jolla D-vitamiini ja depressioni voisivat olla yhteydessä toisiinsa (Anglin ym. 2013). D-vitamiinireseptori voi toimia transkriptiotekijänä sitoutumalla tiettyihin geenin säätelyosassa (promoottorissa) oleviin alueisiin, joita nimitetään

vaste-elementeiksi (*response elements*) (Wang ym. 2005, Anglin ym. 2013). Näitä alueita on löydetty ainakin serotoniinin toimintaa ohjaavista geneistä (Anglin ym. 2013). Serotoniini on yksi monista keskushermoston välittäjäaineista, ja se toimii myös parakriinisesti (paikallisesti) vaikuttavana hormonina (Haug ym. 1999b, Haug ym. 1999c). Depressiota sairastavalla henkilöllä muun muassa juuri serotoniinin pitoisuus elimistössä voi olla alentunut, ja depression hoidossa käytetäänkin yhtenä mahdollisena lääkkeenä serotoniinin vaikutusta vahvistavia lääkkeitä (SSRI -lääkkeet eli selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät) (Haug ym. 1999b, Bertone-Johnson 2009, Depressio: Käypä hoito -suositus 2013). D-vitamiini voisi siis hyvinkin vaikuttaa depression syntyyn myös tätä kautta.

Kolmas esitetty vaikutusmekanismi liittyy D-vitamiinireseptoreiden ja glukokortikoidireseptorien väliseen vuorovaikutukseen hippokampuksessa (Obradovic ym. 2006, Anglin ym. 2013). *Glukokortikoidit* ovat lisämunuaisen keskimmäisen ja sisimmän *kuorikerroksen* tuottamia steroidihormoneja, jotka vaikuttavat etenkin hiilihydraattiaineenvaihduntaan (Haug ym. 1999c, Nienstedt ym. 2009). Tärkein glukokortikoidi on kortisoli (Nienstedt ym. 2009). Elimistön kyky kestää stressiä, esimerkiksi henkistä jännitystä, riippuu keskeisesti glukokortikoideista (Nienstedt ym. 2009). Hippokampuksesta on löydetty glukokortikoidireseptoreita ja tähän aivojen osaan vaikuttavat voimakkaasti verenkierron *kortikosteroidien* (lisämunuaiskuoren erittämien hormonien) pitoisuudet, siis myös glukokortikoidien pitoisuudet (Obradovic ym. 2006, Nienstedt ym. 2009). Monissa mielenterveyshäiriöissä, mukaan lukien depressiossa, verenkierron kortikosteroidipitoisuudet ovat koholla (Holsboer 2000). D-vitamiinilla on antagonistinen vaikutus joihinkin glukokortikoidien välittämiin toimintoihin (Obradovic ym. 2006). D-vitamiini vaikuttaisi suojaavan hippokampuksen soluja glukokortikoidien aikaansaamalta solukuolemalta sekä vähentävän glukokortikoidireseptoreiden välittämää transaktivaatiota (Obradovic ym. 2006). Lisämunuaisytimessä puolestaan valmistetaan dopamiinia, noradrenaliinia ja adrenaliinia tyrosiini-aminohaposta, ja näitä kolmea hormonia kutsutaan yhteisnimellä *katekoliamiinit* (Haug ym. 1999c). Niiden tärkeimpänä tehtävänä on valmistaa elimistöä rasitukseen ja uhkaaviin tilanteisiin, ja niiden ansiosta elimistö kykenee hyödyntämään voimavarojaan tarkoituksellisesti sekä fyysisen rasituksen että psyykkisen stressin aikana (Haug ym. 1999c). D-vitamiini säätelee tyrosiinihydroksylaasia, joka on välttämätön entsyymi dopamiinin ja noradrenaliinin synteesissä, ja nämä molemmat hermoston välittäjäaineet ovat osallisia mielialan säätelyssä ja depressiossa (Ganji ym. 2010). D-vitamiini voisi siis olla osallisena depression syntyyn myös tätä kautta.

Edellisten lisäksi myös monia muita D-vitamiinin ja depression välillä mahdollisesti vaikuttavia mekanismeja on esitetty. On esimerkiksi esitetty, että D-vitamiini mahdollisesti tukee hermosolujen aktioksidanttiaktiivisuutta kiihdyttämällä glutationiaineenvaihduntaa ja suojaa tätä kautta hermosoluja oksidatiivisilta rappeuttavilta vaikutuksilta (Ganji ym. 2010). Myös krooninen matala-asteinen tulehdus on liitetty depressioniin (Berk ym. 2013). D-vitamiinin hermokasvutekijän (NGF, *nerve growth factor*) synteesin stimulointia on esitetty yhtä lailla yhdeksi vaikutusmekanismiksi (Hoogendijk ym. 2008, Ganji ym. 2010). Lisäksi alhainen D-vitamiinitaso nostaa lisäkilpirauhasten erittämän lisäkilpirauhashormonin (PTH) pitoisuutta, ja hyperparatyroidismi eli lisäkilpirauhasten liikatoiminta on usein liittyneenä depressioniin (Haug ym. 1999c, May ym. 2010). Vielä ei siis kuitenkaan ymmärretä, mitkä lopulta ovat ne mekanismit, joiden kautta D-vitamiini vaikuttaa mielenterveyteen (Ganji ym. 2010).

### 2.3.2 Tutkimuksia D-vitamiinin ja depression yhteydestä

#### *Systemaattiset kirjallisuuskatsaukset ja meta-analyysit*

Anglin ym. julkaisivat vuonna 2013 tietävästi ensimmäisen systemaattisen kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin alhaisen D-vitamiinipitoisuuden ja depression välisestä yhteydestä. Yksikään kokeellinen tutkimus ei vastannut tutkijoiden asettamiin kelpoisuusvaatimuksiin, joten kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi keskittyivät havainnoiviin tutkimuksiin. Yhteensä 14 tutkimusta (kymmenen poikkileikkaustutkimusta, yksi tapaus-verrokkitutkimus ja kolme kohorttitutkimusta), joihin osallistui yhteensä 31 424 henkilöä, hyväksyttiin mukaan analyysiin (Taulukot 3 ja 4) (Anglin ym. 2013).

*Poikkileikkaustutkimukset* olivat keskenään hyvin heterogeenisiä, ja niistä tehty meta-analyysi osoitti kohonneen mutta ei tilastollisesti merkitsevän yhteyden alhaisen kalsidiolipitoisuuden ja depression välillä verrattaessa keskenään alinta ja ylintä D-vitamiiniluokkaa (OR=1,31, 95 % CI=1,00–1,71,  $p=0,05$ ). Tutkijat tekivät yhden alaryhmätutkimuksen niistä tutkimuksista, joissa tutkittavien keski-ikä oli vähintään 65 vuotta, mutta tulos ei muuttunut olennaisesti. *Tapaus-verrokkitutkimuksista* ei voitu tehdä meta-analyysia, sillä tutkimuksia seuloutui mukaan vain yksi (Eskandari ym. 2007) (Anglin ym. 2013). *Kohorttitutkimuksissa* käytetyt D-vitamiiniluokat vaihtelivat huomattavasti, ja tästä johtuen tutkijat päätyivät tekemään kolme eri meta-analyysia. Ensinnäkin verrattaessa keskenään alinta ja ylintä

D-vitamiiniluokkaa alhaisen kalsidiolipitoisuuden ja depression välillä oli merkitsevästi kohonnut riski (HR=2,21, 95 % CI=1,40–3,49,  $p<0,001$ ). Toiseksi laskettaessa muutos depressioriskissä jokaista 20 nmol/l -kalsidiolipitoisuuden muutosta kohti havaittiin kohonnut riski kalsidiolipitoisuuden aletessa, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kolmanneksi käytettäessä kohorttitutkimuksissa esitettyjä D-vitamiinipuutoksen eri raja-arvoja (50 nmol/l ja 37,5 nmol/l) ei alhaisen kalsidiolipitoisuuden havaittu olevan tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä kohonneeseen depressiorisktiin (Anglin ym. 2013).

Taulukko 3. D-vitamiinin ja depression välisestä yhteydestä tehtyjä poikkileikkaustutkimuksia.

Tutkimus, vuosi	Maa/valtio	Tutkimushenkilöt	Keski-ikä (v)	n	Masennusdiagnoosi	D-vitamiinin luokat (nmol/l)	Keskeisimmät tulokset
Ganji ym. 2010	Yhdysvallat	15–39-vuotiaita naisia ja miehiä	27,5	7970	DIS	<50, 50–75, >75	85 % kohonnut riski <50 nmol/l vs. >75 nmol/l.
Hoogendijk ym. 2008	Alankomaat	65–95-vuotiaita naisia ja miehiä	75,1	1282	CES-D pistemäärä $\geq 16$	Raja-arvo 50	Seerumin 25(OH)D 14 % alhaisempi depressiota sairastavilla; 25(OH)D käänteisesti yhteydessä depression vakavuuteen.
Johnson ym. 2008	USA	Iäkkäämpiä naisia ja miehiä	77	158	GDS-10 pistemäärä $\geq 11$	<25, 25–50, >50	Keskimääräinen seerumin 25(OH)D koko aineistossa 55 nmol/l. D-vitamiinilisän (10 µg/vrk) käyttö yhdessä Ca-lisän kanssa (450 mg/vrk) 4 kk ajan (n=28) paransi D-vitamiinitilaa (keskimääräinen 25(OH)D 50 nmol/l → 78 nmol/l; alle 50 nmol/l 25(OH)D -pitoisuuksia 61 %:lla → 14 %:lla).
Lee ym. 2011	Useita Euroopan maita	40–79-vuotiaita miehiä	59,7	3151	BDI-II pistemäärä $\geq 14$	<25, 25–49,9, 50–74,9, >75	70 % kohonnut depressioriski verrattaessa keskenään sekä seerumin 25(OH)D:n riittävyyttä (<25 nmol/l vs. $\geq 75$ nmol/l) että alinta ja ylintä 25(OH)D:n neljänneistä (alle 39,0 nmol/l vs. yli 78,4 nmol/l).
Nanri ym. 2009	Japani	21–67-vuotiaita naisia ja miehiä	43,4	527	CES-D pistemäärä $\geq 16$	Neljännekset (mediaanit 53.75, 64.75, 72.5, 82)	Ei tilastollisesti merkitsevää yhteyttä seerumin 25(OH)D:n ja depression välillä, vaikkakin osassa analyyseistä (etenkin vakavampien) depressio-oireiden määrä väheni 25(OH)D:n kohotessa.
Pan ym. 2009	Kiina	50–70-vuotiaita naisia ja miehiä	Ei raportoitu	3262	CES-D pistemäärä $\geq 16$	Neljännekset (keski-arvot 26.1, 41.1, 65.1)	Ei yhteyttä plasman 25(OH)D:n ja depression välillä.

(jatkuu)

Taulukko 3, jatkuu.

Tutkimus, vuosi	Maa/valtio	Tutkimushenkilöt	Keski-ikä (v)	n	Masennusdiagnoosi	D-vitamiinin luokat (nmol/l)	Keskeisimmät tulokset
Stewart ja Hirani 2010	UK/Britannia	≥65-vuotiaita naisia ja miehiä	73,7	2070	GDS-10 pistemäärä ≥3	<25, <50, <75	Kohonnut depressioriski seerumin 25(OH)D:n ollessa alle 25 nmol/l. Korkeammilla 25(OH)D-pitoisuuksilla ei yhteyttä depressioriskiin.
Wilkins ym. 2006	Yhdysvallat	yli 60-vuotiaita naisia ja miehiä	74,5	80	Depressio-oireiden kartoitus	<25, 25–50, >50	Seerumin 25(OH)D keskimäärin 46,4 nmol/l; 58 %:lla alle 50 nmol/l. D-vitamiinin puutos yhteydessä kohonneeseen mielialahäiriöriskiin.
Wilkins ym. 2009	Yhdysvallat	yli 55-vuotiaita naisia ja miehiä	74,99	60	Depressiopiirteiden kartoitus	Raja-arvo 50	Koko aineistossa 25(OH)D keskimäärin 53,9 nmol/l. Depressiopiirteissä ei tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä (raja-arvona 50 nmol/l), vaikkakin piirteitä vähemmän 25(OH)D:n ollessa yli 50 nmol/l.
Zhao ym. 2010a	Yhdysvallat	≥20-vuotiaita naisia ja miehiä	Ei raportoitu	3916	PHQ-9 pistemäärä ≥10	<37,5, 37,5–50, 50–65, >65	Ei saatavilla.

25(OH)D = kalsidioli

BDI = Beck Depression Inventory

CES-D = Center for Epidemiological Studies

DIS = Diagnostic Interview Schedule

GDS = Geriatric Depression Scale

PHQ = Patient Health Questionnaire

Lähteet: Wilkins ym. 2006, Hoogendijk ym. 2008, Johnson ym. 2008, Nanri ym. 2009, Pan ym. 2009, Wilkins ym. 2009, Ganji ym. 2010, Stewart ja Hirani 2010, Zhao ym. 2010a, Lee ym. 2011, Anglin ym. 2013.

Taulukko 4. D-vitamiinin ja depression välisestä yhteydestä tehtyjä tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimuksia.

Tutkimus, vuosi	Maa/valtio	Tutkimushenkilöt	Keski-ikä (v)	n	Masennusdiagnoosi	D-vitamiinin luokat (nmol/l)	Keskeisimmät tulokset
<i>Tapaus-verrokkitutkimukset</i>							
Eskandari ym. 2007	Yhdysvallat	21–45-vuotiaita naisia	35	133	Haastattelu DSM-IV-kriteereihin pohjautuen	-	17,5 nmol/l ero 25(OH)D –pitoisuuksissa.
<i>Kohorttitutkimukset</i>							
Chan ym. 2011	Kiina	yli 65-vuotiaita miehiä	72,5	801	GDS pistemäärä $\geq 8$	Neljännekset ( $\leq 63$ , 64–76, 77–91, $> 92$ ) ja luokat ( $< 50$ , 50–74, 75–99, $\geq 100$ )	Poikkileikkausanalyyseissä ylimpään seerumin 25(OH)D -neljännekseen/luokkaan kuuluneilla huomattavasti alentunut riski (OR=0,46/0,45) alimpaan neljännekseen/luokkaan verrattuna. Seurannassa ei yhteyttä seerumin 25(OH)D:n ja depression kehittymisen välillä.
May ym. 2010	Yhdysvallat	$\geq 50$ -vuotiaita SV-tautipotilaita	73,1	7358	Kliininen diagnoosi	Luokat ( $< 37,5$ , 37,5–75, 75–125, $> 125$ )	Tutkittavilla, joilla 25(OH)D -pitoisuus hyvin alhainen ( $\leq 37,5$ nmol/l), oli jopa lähes kolminkertainen riski sairastua depression verrattuna tutkittaviin, joilla pitoisuus oli optimaalinen ( $> 125$ nmol/l).
Milaneschi ym. 2010	Italia	$\geq 65$ -vuotiaita naisia ja miehiä	74,4	656	CES-D pistemäärä $\geq 16$	Kolmannekset ( $< 31,7$ , 31,7–53,9, $> 53,9$ ) ja raja-arvo ( $< 50$ tai $\geq 50$ )	Seuranta-aikana kehittyneen depression riski selvästi suurempi niillä naisilla, joilla seerumin 25(OH)D -pitoisuus alhainen verrattuna korkeampaan 25(OH)D -pitoisuuteen (HR=1,97). Miesten kohdalla tilastollisesti merkitsevä ero ainoastaan kolmen vuoden seuranta-ajan kohdalla mitatuissa depressiopisteissä (1,9 pistettä korkeampi).

25(OH)D = kalsidioli

CES-D = Center for Epidemiological Studies

GDS = Geriatric Depression Scale

Lähteet: Eskandari ym. 2007, May ym. 2010, Milaneschi ym. 2010, Chan ym. 2011, Anglin ym. 2013.



Tutkimusten tulokset olivat pääsääntöisesti samansuuntaisia, vaikkakaan osassa tutkimuksista ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä (esimerkiksi Pan ym. 2009). Meta-analyysin johtopäätös oli, että alhaisen D-vitamiinipitoisuuden (kalsidiolipitoisuuden) ja depression välillä vaikuttaisi olevan yhteys (Anglin ym. 2013). Havainnoivat tutkimukset eivät kuitenkaan ole laadullisesti kokeellisten tutkimusten veroisia ja lisäksi tutkimukset olivat heterogeenisiä johtuen muun muassa depression diagnosoimismenetelmästä (itseraportointi) sekä joidenkin tutkimusten epäedustavista otoksista ja pienestä otoskoosta, joten yhteyttä ei voida varmuudella todeta. Tutkijat peräänkuuluttavatkin kokeellisia tutkimuksia D-vitamiinin käytöstä depression ehkäisyssä ja hoidossa, jotta voitaisiin määrittää, onko yhteys kausaalinen (Anglin ym. 2013).

Alla on käsitelty tarkemmin joitakin kirjallisuuskatsaukseen ja meta-analyysiin hyväksytyjä tutkimuksia tutkimusasetelmittain ryhmiteltynä. Lisäksi lopussa on käsitelty yhtä Anglinin ym. (2013) tutkimuksen jälkeen julkaistua kohorttitutkimusta (Milaneschi ym. 2013) sekä joitakin kokeellisia tutkimuksia, jotka eivät kuitenkaan olleet mukana systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä (Jorde ym. 2008, Kjærgaard ym. 2012, Sanders ym. 2011, Bertone-Johnson ym. 2012).

#### *Poikkileikkaustutkimukset*

Ganjin ym. (2010) tutkimusaineiston muodostivat NHANES III –tutkimuksen (*the third National Health and Nutrition Examination Survey*) nuoret amerikkalaiset naiset ja miehet. Noin puolella tutkittavista seerumin kalsidiolipitoisuus oli yli 75 nmol/l, noin 30 %:lla välillä 50–75 nmol/l ja joka viidennellä alle 50 nmol/l. Henkilöillä, jotka parhaillaan sairastivat depressiota, oli keskimäärin 8,4 % alhaisemmat seerumin kalsidiolipitoisuudet verrattuna niihin henkilöihin, jotka eivät raportoineet sairastavansa depressiota (74,9 nmol/l vs. 81,2 nmol/l). Tutkimuksessa havaittiin, että henkilöillä, joilla seerumin kalsidiolipitoisuus oli puutteellinen (alle 50 nmol/l) oli kaksinkertainen (OR=2,01, 95 % CI=1,25–3,24) depressioriski verrattuna henkilöihin, joilla kalsidiolipitoisuus oli riittävä (yli 75 nmol/l). Yhteys heikkeni hieman (OR=1,85, 95 % CI=0,90–3,81) mutta säilyi merkitseväenä, kun malli vakioitiin sekoittavien tekijöiden suhteen. Niillä henkilöillä, jotka olivat aiemmin sairastaneet depressiota, ei vastaavaa yhteyttä löytynyt

Lee ym. (2011) tutkivat EMAS –tutkimukseen (*European Male Ageing Study*) osallistuneita keski-ikäisiä ja vanhempia miehiä useasta eri Euroopan maasta. Seerumin

kalsidiolipitoisuudet olivat selvästi alhaisemmat ( $p<0,001$ ) depressiota sairastavilla (keskimäärin 52,3 nmol/l) verrattuna henkilöihin, joilla depressiota ei ollut (keskimäärin 63,6 nmol/l). Alhaisempi seerumin kalsidiolipitoisuus oli yhteydessä korkeampiin depressiotestin pisteisiin siten, että seerumin kalsidiolipitoisuuden aleneminen 10 nmol/l nosti depressiotestin pisteitä keskimäärin 5,2 % ( $p=0,004$ ). Yhteys heikkeni mutta säilyi merkitsevä, kun tilastollinen malli vakioitiin elämäntapa- ja terveystekijöiden suhteen ( $p=0,01$ ). Depression riski kohosi noin 70 % verrattaessa keskenään niin alinta ja ylintä seerumin kalsidiolineljänneestä (alle 39,0 nmol/l vs. yli 78,4 nmol/l, 95 % CI=1,00–3,00, trendin  $p$ -arvo=0,04) kuin myös kalsidiolipitoisuuden riittävyyttä (puutos alle 25 nmol/l vs. riittävä vähintään 75 nmol/l, 95 % CI=1,03–2,93, trendin  $p$ -arvo=0,01).

Hoogendijk ym. (2008) käyttivät tutkimusaineistonaan LASA –tutkimuksen (*The Longitudinal Aging Study Amsterdam*) ikääntyneitä alankomaalaisia naisia ja miehiä. Seerumin kalsidiolipitoisuus oli keskimäärin 52,5 nmol/l. Seerumin kalsidiolipitoisuus oli alle 25 nmol/l noin 5 % miehistä ja noin 8 % naisista, ja alle 50 nmol/l noin 39 % miehistä ja noin 57 % naisista. Tutkittavista 15,2 % oli depressio. Seerumin kalsidiolipitoisuus oli 14 % alhaisempi henkilöillä, joilla oli depressio verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut depressiota ( $p<0,001$ ). Myös depression vakavuusaste (depressiotestin tulos) oli yhteydessä alentuneeseen seerumin kalsidiolipitoisuuteen ( $p<0,001$ ), ja yhteys säilyi kun malli vakioitiin elämäntapa- ja terveystekijöiden suhteen ( $p=0,03$ ).

Panin ym. (2009) tutkittavat olivat NHAPC (*Nutrition and Health of Aging Population in China*) –projektiin osallistuneita 50–70-vuotiaita kiinalaisia naisia ja miehiä maan pohjoisosasta (Peking) ja eteläosasta (Shanghai). Depression esiintyminen oli alhaisempaa ylimmässä plasman kalsidiolineljänneksessä (7,2 %) verrattuna alimpaan neljännekseen (11,1 %) (OR=0,62, 95 % CI=0,46–0,83, trendin  $p$ -arvo=0,002). Yhteys kuitenkin heikkeni huomattavasti ja lopulta hävisi kokonaan otettaessa huomioon sekoittavia tekijöitä, etenkin kun huomioitiin tutkittavien asuinpaikka.

#### *Tapaus-verrokkitutkimukset*

Eskandarin ym. (2007) tutkimushenkilöinä olivat nuorehkot kotona asuvat naiset, jotka osallistuivat POWER -tutkimukseen (*Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression Study*), joka keskittyi luumassan ja depression välisen yhteyden tutkimiseen. Depressiota sairastavien naisten ja terveiden verrokkien välisten ryhmien keskimääräinen ero

seerumin kalsidiolipitoisuuksissa oli merkittävä, 17,5 nmol/l (67,5 nmol/l vs. 85 nmol/l) (SMD=*standard mean difference*, standardoitu keskimääräinen ero=0,60, 95 % CI=0,23–0,97,  $p=0,002$ ) (Eskandari ym. 2007, Anglin ym. 2013).

#### *Kohorttitutkimukset*

Chanin ym. (2011) tutkimuksen koehenkilöt olivat *The Os Study* –tutkimukseen osallistuneita kotona asuvia ikääntyneitä kiinalaisia miehiä, joista 629 henkilöä pysyi mukana neljän vuoden seuranta-ajan loppuun saakka. Vain noin 6 % tutkittavista seerumin kalsidiolipitoisuus oli alle 50 nmol/l. Tutkimuksessa havaittiin käänteinen yhteys seerumin kalsidiolipitoisuuden ja depression välillä alkumittauksissa. Ylimpään seerumin kalsidiolineljännekseen ( $\geq 92$  nmol/l) kuuluneiden miesten depressioriski oli selvästi alhaisempi kuin alimpaan kalsidiolineljännekseen ( $\leq 63$  nmol/l) kuuluneiden (OR=0,46, 95 % CI=0,22–0,98, trendin  $p$ -arvo=0,004). Ilmiö toistui, kun vertailussa käytettiin tavanomaisia seerumin kalsidioliluokkia ( $< 50$  nmol/l vs.  $\geq 100$  nmol/l) (OR=0,45, 95 % CI=0,13–1,56, trendin  $p$ -arvo=0,021). Neljän vuoden seuranta-aikana ei kuitenkaan havaittu yhteyttä seerumin kalsidiolipitoisuuden ja depression kehittymisen välillä.

Mayn ym. (2010) tutkittavat olivat ikääntyneitä amerikkalaisia sydän- ja verisuonitautipotilaita (sairaala-, poliklinikka- tai ensiapupotilaita), joista enemmistö (59 %) oli naisia. Kalsidiolipitoisuus mitattiin potilailta tarvittaessa lääkärin harkinnan mukaan. Aineiston koko oli huomattavasti suurempi ( $n=7358$ ) muihin meta-analyysiin hyväksytyihin tutkimuksiin nähden. Lisäksi vain tässä tutkimuksessa depressio diagnosoitiin kliinisesti käyttämällä ICD-9 –luokituksen mukaisia diagnostisia koodeja. Tutkittavista 64 % seerumin kalsidiolipitoisuus oli alle 75 nmol/l. Depressiotapauksia ilmaantui seuranta-aikana (keskimäärin  $1,07 \pm 1,13$  vuotta) 4,6 %. Tutkittavilla, joilla kalsidiolipitoisuus oli hyvin alhainen ( $< 37,5$  nmol/l), oli jopa lähes kolminkertainen riski sairastua depression verrattuna tutkittaviin, joilla pitoisuus oli optimaalinen (yli 125 nmol/l) (HR=2,70, 95 % CI=1,35–5,40,  $p=0,005$ ). Myös kalsidiolipitoisuuden ollessa alhainen (37,5–75 nmol/l) oli depressioriski kohonnut (HR=2,15, 95 % CI=1,10–4,21,  $p=0,03$ ) optimaaliseen pitoisuuteen verrattuna. Tutkimustulos vahvistaa hypoteesia alhaisen kalsidiolipitoisuuden ja depression välisestä yhteydestä.

Milaneschin ym. (2010) tutkittavat olivat ikääntyneitä italialaisia InCHIANTI (*Invecchiare in Chianti, aging in the Chianti area*) –tutkimukseen osallistuneita naisia ja miehiä. Naisista

75 %:lla ja miehistä 50 %:lla seerumin kalsidiolipitoisuudet olivat alle 50 nmol/l. Seerumin kalsidiolipitoisuuden ollessa alhainen (alle 50 nmol/l) oli naisten tulos depressiotestissä keskimäärin 2,1 pistettä korkeampi poikkileikkausmittauksissa kolmen vuoden ( $p=0,02$ ) ja 2,2 pistettä korkeampi kuuden vuoden ( $p=0,04$ ) seuranta-ajan kohdalla verrattuna niihin naisiin, joilla kalsidiolipitoisuus oli korkeampi (vähintään 50 nmol/l). Seuranta-aikana kehittyneen depression riski oli myös suurempi niillä naisilla, joilla seerumin kalsidiolipitoisuus oli alhainen verrattuna korkeampaan kalsidiolipitoisuuteen (HR=1,97, 95 % CI=1,22–3,17,  $p=0,005$ ). Miesten kohdalla tilastollisesti merkitsevä ero oli ainoastaan kolmen vuoden seuranta-ajan kohdalla mitatuissa depressiopisteissä (1,9 pistettä korkeampi,  $p=0,01$ ). Alhainen seerumin kalsidiolipitoisuus oli tässä tutkimuksessa yhteydessä lisääntyneeseen depressioriskiin.

Milaneschin ym. (2013) tutkimus D-vitamiinin ja depression välisestä yhteydestä julkaistiin vasta Anglinin ym. kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin jälkeen, ja siksi sitä on tässä tarkasteltu erikseen. Tutkittavina olivat NESDA -tutkimukseen (*the Netherlands Study of Depression and Anxiety*) osallistuneet 18–65-vuotiaat naiset ja miehet ( $n=2386$ , keski-ikä noin 42 vuotta, naisia noin 67 % tutkittavista). Tutkimus oli kohorttitutkimus, jossa seurattiin depressiota (nykyinen/remittoiva) sairastavia ja terveitä verrokkeja kahden vuoden ajan. Depressiodiagnoosin määrittelyssä käytettiin apuna IDS:ää (*the Inventory of Depressive Syndroms*). Noin 34 % tutkittavista seerumin kalsidiolipitoisuus oli alle 50 nmol/l. Depressiota sairastavien seerumin kalsidiolipitoisuudet olivat alhaisemmat kuin verrokeilla, ja lisäksi kalsidiolipitoisuus oli käänteisesti yhteydessä oireiden vakavuuteen. Myös riski sairastaa depressiota kahden vuoden seurannassa oli käänteisesti yhteydessä seerumin kalsidiolipitoisuuteen (RR=0,90, 95 % CI=0,82–0,99,  $p=0,03$ ).

#### *Kokeelliset tutkimukset*

D-vitamiinin yhteyttä depression on tutkittu myös muutamissa kokeellisissa tutkimuksissa, ja näidenkin tutkimusten tulokset ovat olleet keskenään ristiriitaisia. Esimerkiksi Jorde ym. (2008) satunnaistivat tutkittavat ( $n=441$ , 21–70-vuotiaita naisia ja miehiä, BMI keskimäärin 34,3) kolmeen ryhmään: ensimmäiseen ryhmään kuuluneet tutkittavat saivat 500 µg ja toiseen ryhmään kuuluneet 1000 µg D<sub>3</sub>-vitamiinia viikossa yhden vuoden ajan, kolmannen ryhmän tutkittavat toimivat verrokkeina. Depressiota mitattiin Beckin depressioasteikolla (*The Beck Depression Inventory*, BDI), ja tutkittavat täyttivät kyseisen kyselyn sekä tutkimuksen alussa että lopussa. D-vitamiinia saaneissa ryhmissä havaittiin vuoden kuluttua depressio-oireiden

vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi, mutta plaseboryhmässä vastaavaa parannusta ei ollut nähtävissä. Poikkileikkausanalyseissä löydettiin yhteys alhaisen seerumin kalsidiolipitoisuuden (alle 40 nmol/l) ja lisääntyneen depressioriskin välillä. Suurten D-vitamiinilisien käyttö vähensi oireilua viitaten mahdolliseen kausaaliseen yhteyteen D-vitamiinin ja depression välillä.

Kjærgaardin ym. (2012) tutkimuksessa jakoivat tutkittavat ( $n=230$ , 30–75-vuotiaita naisia ja miehiä, BMI keskimäärin noin 28 ryhmästä riippuen) kahteen ryhmään. Käytetyn D<sub>3</sub>-vitamiinin määrä oli koeryhmässä 1000 µg viikossa kuuden kuukauden ajan, kontrolliryhmä sai lumevalmistetta. Depressio-oireita mitattiin viiden eri menetelmän avulla (*The Beck Depression Inventory (BDI-II)*, *The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, *The Seasonal Pattern Assessment Scale (SPAQ)*, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)*, *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Clinician Version (SCID-CV)*). Myös tässä tutkimuksessa havaittiin yhteys alhaisen seerumin kalsidiolipitoisuuden (alle 55 nmol/l vs. yli 70 nmol/l) ja lisääntyneen depressioriskin välillä upotetussa tapaus-verrokkitutkimuksessa ( $n=344$ ). Jorden ym. (2008) tutkimuksesta poiketen D-vitamiinilisällä ei kuitenkaan ollut vaikutusta depressio-oireisiin kokeellisen osan tulosten perusteella. Myöskään esimerkiksi Sanders ym. (2011) (koeryhmässä 12 500 µg D-vitamiinia/vuosi eli noin 34 µg/vrk,  $n=2258$ , ikääntyneitä naisia, mielentervettä mitattiin *The General Health Questionnaire* –kyselyn avulla) samoin kuin Bertone-Johnson ym. (2012) (koeryhmässä 10 µg/vrk yhdessä 1000 mg:n kalsiumlisän kanssa,  $n=2263$ , depressio määritettiin *Burnam Scale* -asteikon ja masennuslääkkeiden käytön avulla) eivät löytäneet yhteyttä D-vitamiinilisän käytön ja vähentyneen depressio-oireilun välillä.

### 3 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää seerumin D-vitamiinipitoisuuden (kalsidiolipitoisuuden) yhteyttä depression ikääntyneillä itäsuomalaisilla miehillä ja naisilla.

Tutkimuksen tavoitteena oli vastata seuraaviin tutkimuskysymyksiin:

- 1) Onko seerumin D-vitamiinin (kalsidiolin) ja depression välillä yhteyttä ja jos on, millainen tämä yhteys on?
- 2) Eroaako yhteys seerumin D-vitamiinin (kalsidiolin) ja depression välillä sukupuolittain tarkasteltuna?

## 4 AINEISTO JA MENETELMÄT

### 4.1 Aineisto

Tähän pro gradu –tutkielmaan kuuluva tutkimus oli poikkileikkaustutkimus, jonka tutkittavat olivat itäsuomalaisia miehiä ja naisia Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimuksesta (SVVT-tutkimuksesta). SVVT-tutkimus on vuonna 1984 aloitettu väestöpohjainen kohorttitutkimus, jonka seurantavaihe on edelleen meneillään Itä-Suomen yliopistossa.

SVVT-tutkimuksen alkumittaukset tehtiin vuosina 1984–1989 itäsuomalaisille Kuopiossa tai lähialueilla asuville miehille. Tutkimukseen kutsuttiin satunnaisotannalla 3235 miestä, joista 2682 miestä (82,9 %) osallistui. He olivat iältään 42, 48, 54 tai 60 vuotta alkumittausten aikaan, ja heidät jaettiin kahteen kohorttiin. Ensimmäisen kohortin muodosti 1166 miestä, jotka olivat iältään 54 vuotta, ja toiseen kohorttiin kuului 1516 42-, 48-, 54- tai 60-vuotiaista miestä. Kaikki toiseen kohorttiin kuuluneet miehet kutsuttiin 11-vuotisseurantakäynnille vuosien 1998–2001 aikana, ja 854 miestä (85,6 %) osallistui. Tähän tutkimukseen kutsuttiin myös postmenopausaalisia 53–73-vuotiaita naisia samalta alueelta, ja 920 naista (78,4 %) osallistui. Heille suoritettiin alkumittaukset miesten 11-vuotiasseurantakäynnin aikaan. Nämä 1774 miestä ja naista muodostivat pro gradu-tutkimukseni tutkimusjoukon. Henkilöt, joiden seerumin kalsidiolipitoisuutta ( $n=18$ ) tai depressiostatusta ( $n=154$ ) ei ollut määritetty, poistettiin tilastollisista analyyseistä. Näin ollen tutkimuksessa analysoitiin tietoja yhteensä 1602 henkilöstä (787 miehestä ja 815 naisesta).

### 4.2 Menetelmät

#### 4.2.1 Määritykset

##### *Seerumin kalsidiolipitoisuus*

Seerumin kalsidiolipitoisuus määritettiin pakastetuista (-70 °C) verinäytteistä korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (HPLC) (Shimadzu, Kioto, Japani) käyttämällä diodirividetektoria. Seeruminäytteet olivat pakastettuina 9-11 vuotta ennen kalsidiolipitoisuuden määrittystä vuonna 2009. Tutkittavilta otettiin paastoverinäyte klo 8-10 välillä. Heitä oli ohjeistettu olemaan juomatta alkoholia kolme vuorokautta ennen mittausta

sekä paastoamaan ja olemaan polttamatta tupakkaa 12 tuntia ennen mittausta.

### *Depressiostatus*

Tutkimushenkilöiden depressiostatus määritettiin DSM-III (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*) –luokitukseen perustuvan depressioasteikon avulla, joka on kyselylomake koostuen 12 depression DSM-III -luokituksen mukaiset diagnostiset kriteerit täyttävästä oireesta (Liite 1). Kyselylomake on pisteytetty arvoon 0-12, ja mikäli henkilö sai yli 4 pistettä tai mikäli hänellä oli käytössään depressiolääkitys (Liite 1), hänellä katsottiin olevan depressio.

### *Muut*

Tutkittavien ikä ja sukupuoli saatiin väestörekisteristä. Siviilisääty, koulutus ja vuositulot sekä tupakointi ja alkoholin kulutus selvitettiin kyselylomakkeilla. Sosioekonomisen aseman arvioimiseksi tutkittavilta kysyttiin kysymyksiä heidän työnkuvastaan, nykyisistä vuosituloistaan sekä tietyistä heidän omistamistaan tavaroista. Painoindeksi laskettiin jakamalla paino pituuden neliöllä ( $\text{kg/m}^2$ ). Vapaa-ajan fyysistä aktiivisuutta selvitettiin 12 kuukauden vapaa-ajan liikunta –kyselylomakkeen avulla (Lakka ym. 1994). Ravinnonkäyttö (muun muassa energian saanti, hedelmien, marjojen ja kasvien saanti, D-vitamiinin saanti) selvitettiin neljän päivän mittaisen ruokapäiväkirjan avulla. Ravitsemusterapeutti ohjeisti tutkittavat täyttämään ruokapäiväkirjan oikealla tavalla, ja ruokapäiväkirjat analysoitiin Nutrica-ravintolaskentaohjelmalla (versio 2.5, Kela, Suomi). Seerumin omega-3-rasvahappojen osuus (%) seerumin rasvahapoista määritettiin kaasukromatografialla (Laaksonen ym. 2002). Tutkittavien aiemmat mielenterveysongelmat ja –häiriöt sekä vaikeat psyykkiset sairaudet (mielenterveyshistoria) kartoitettiin kyselylomakkeen avulla (Liite 2).

#### 4.2.2 Tilastolliset analyysit

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS 19.0 for Windows –ohjelmalla (SPSS Inc., Chigago, IL, USA). Tutkittavat jaettiin kolmanneksiin seerumin kalsidiolipitoisuuden mukaan. Monimuuttujamalleissa käytettyjä kovariaatteja olivat ikä, sukupuoli, tutkimusvuosi, tutkimuskuukausi, sosioekonominen asema, siviilisääty, vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus, energian saanti, alkoholin kulutus, hedelmien, marjojen ja kasvien saanti, seerumin



omega-3-rasvahappojen osuus ja mielenterveysongelmat ja –häiriöt sekä vaikeat psyykkiset sairaudet. Mallien vakiointi tupakoinnin, painoindeksin tai kroonisten sairauksien lukumäärän suhteen ei vaikuttanut havaittuun yhteyteen (muutos riskisuhteessa (OR, *odds ratio*) <5 %), joten kyseiset kovariaatit jätettiin pois lopullisista malleista. Puuttuvat arvot kovariaateissa korvattiin kohortin keskiarvolla (<1,2 %). Riskisuhteet laskettiin käyttämällä logistista regressioanalyysiä. Analyysien luottamusväliksi (CI, *confidence interval*) määritettiin 95 % ja tulosten tilastollisen merkitsevyyden tasoksi  $p < 0,05$  (ks. tarkemmin menetelmistä liittestä 2).

### 4.3 Eettiset kysymykset

SVVT-tutkimuksen tutkimussuunnitelma on hyväksytty Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisessä toimikunnassa. Kaikki tutkittavat ovat allekirjoittaneet kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta.

## 5 TULOKSET

Koko aineistossa tutkittavien keski-ikä oli 62,6 vuotta (SD = *standard deviation* = keskihajonta  $\pm 6,4$ , vaihteluväli 53,4–73,8 vuotta). Miesten osuus oli 49,1 % ja naisten 50,9 %. Suurin osa (75,5 %) tutkittavista oli naimisissa. Koulutuksen pituus oli keskimäärin 9,7 vuotta ( $\pm 3,5$ ) ja vuositulot 16 497 euroa ( $\pm 11 527$ ). Sosioekonomista asemaa kuvaava indeksi oli 8,1 ( $\pm 4,2$ ). Tutkittavista 13,5 % tupakoi. Tutkittavat olivat keskimäärin lievästi ylipainoisia (BMI  $27,8 \pm 4,4$ ), heidän vapaa-ajan fyysinen aktiivisuutensa oli energian kulutuksena mitattuna 186 kcal/vrk ( $\pm 204$ ) ja energian saantinsa taas 1853 kcal/vrk ( $\pm 577$ ). Alkoholin kulutus oli keskimäärin noin 50 g/vko ( $\pm 101$ ). Hedelmien, marjojen ja kasvien saanti ravinnosta (neljän vuorokauden keskiarvo) oli 308 g/vrk ( $\pm 188$ ) ja D-vitamiinin saanti 6,6  $\mu\text{g/vrk}$  ( $\pm 6,2$ ). Seerumin rasvahapoista omega-3-rasvahappoja (yhteenlasketut eikosapentaeenihappo EPA, dokosaheksaeenihappo DHA ja dokosapentaeenihappo DPA) oli 5,1 % ( $\pm 1,8$ ). Enemmistöllä tutkittavista (87,0 %) ei ollut lainkaan kroonisia sairauksia, ja kroonisten sairauksien lukumäärä oli koko aineistossa keskimäärin 0,23 ( $\pm 0,62$ ). Itse raportoituja aiempia mielenterveysongelmia tai -häiriöitä tai vaikeita psyykkisiä sairauksia oli 7,9 % ( $n=127$ ) tutkittavista. Aineistoa kuvailevat tulokset seerumin kalsidiolipitoisuuden esitetty taulukossa 5.

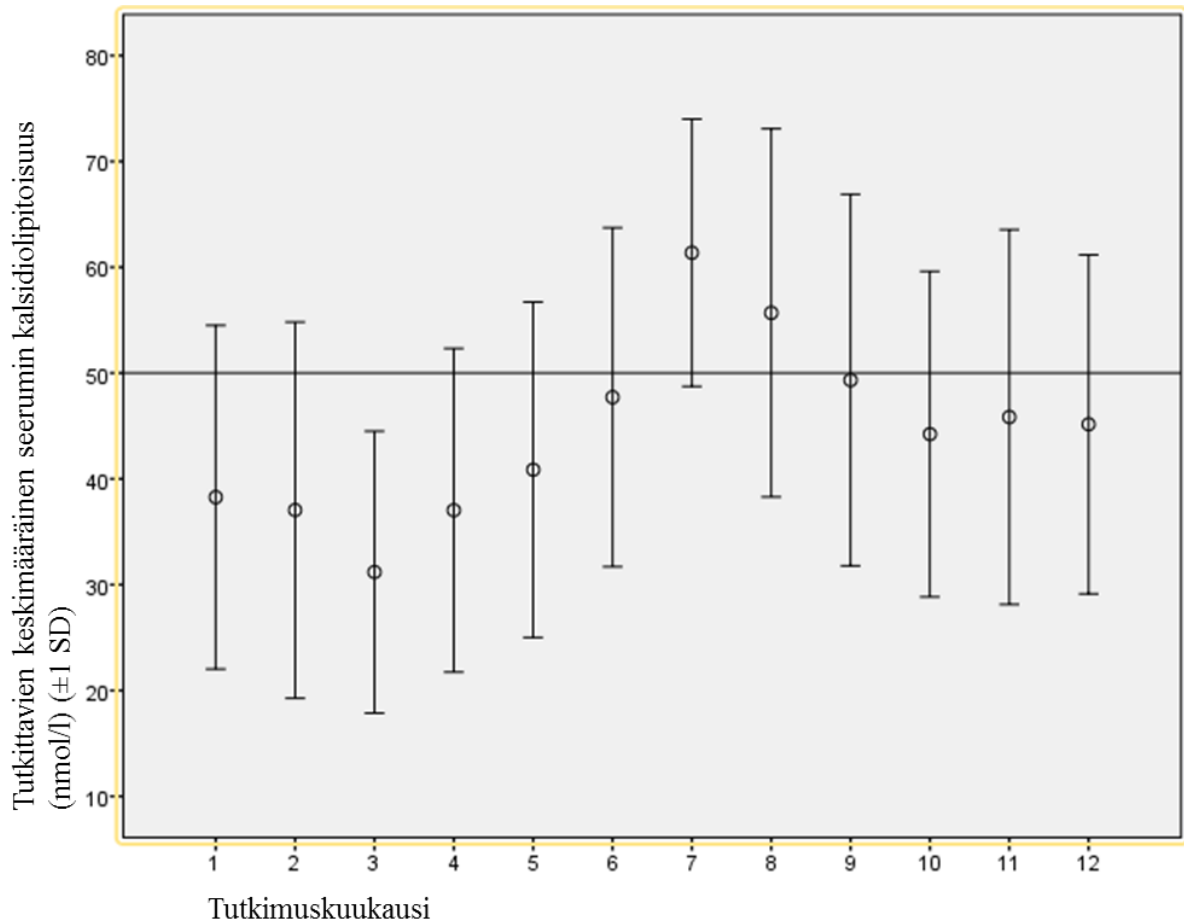
Seerumin korkeampi kalsidiolipitoisuus oli yhteydessä matalampaan painoindeksiin ja runsaampaan vapaa-ajan fyysiseen aktiivisuuteen samoin kuin suurempaan hedelmien, marjojen ja kasvien sekä D-vitamiinin saantiin (Taulukko 5). Myös vähäisempi alkoholin kulutus ja tupakoimattomuus olivat yhteydessä korkeampaan seerumin kalsidiolipitoisuuteen samoin kuin suurempi seerumin omega-3-rasvahappopitoisuus. Miessukupuoli ja sosioekonominen asema olivat puolestaan yhteydessä alhaisempaan seerumin kalsidiolipitoisuuteen. Tutkittavien ryhmät eivät eronneet merkitsevästi keskenään iän, siviilisäädyn, koulutuksen, vuositulojen, energian saannin, kroonisten sairauksien lukumäärän tai aiemman mielenterveyshistorian (mielenterveysongelma tai -häiriö tai vaikea psyykkinen sairaus) suhteen.

Taulukko 5. Tutkittavien (n=1602) tunnusluvut.

	Seerumin kalsidiolikolmannekset (nmol/l)			Trendin <i>p</i> -arvo
	1 (8,5–34,3)	2 (34,4–50,7)	3 (50,8–112,8)	
Tutkittavia ( <i>n</i> )	534	534	534	
Ikä	62,1 ± 6,6	63,0 ± 6,3	62,6 ± 6,3	0,264
Miehiä (%)	55,4	47,8	44,2	<0,001
Siviilisäätö (naimisissa %)	73,8	75,3	77,5	0,120
Koulutus ( <i>v</i> )	9,5 ± 3,6	9,6 ± 3,5	9,9 ± 3,4	0,093
Vuositulot ( <i>euro</i> )	16 706 ± 11 985	15 942 ± 11 645	16 845 ± 10 926	0,799
Sosioekonominen asema	8,5 ± 4,3	8,1 ± 4,2	7,8 ± 4,2	0,007
Tupakointi (%)	18,2	12,4	9,9	<0,001
BMI ( <i>kg/m</i> <sup>2</sup> )	28,3 ± 4,6	28,0 ± 4,4	27,1 ± 4,2	<0,001
Vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus ( <i>kcal/vrk</i> )	169 ± 188	176 ± 181	213 ± 236	<0,001
Energian saanti ( <i>kcal/vrk</i> )	1874 ± 586	1827 ± 584	1857 ± 562	0,668
Alkoholin kulutus ( <i>g/vko</i> )	60,4 ± 130,6	45,8 ± 82,6	44,8 ± 82,1	0,014
Hedelmien, marjojen ja kasvien käyttö ( <i>g/vrk</i> )	298 ± 189	296 ± 180	329 ± 193	0,005
D-vitamiinin saanti ( <i>µg/vrk</i> )	6,0 ± 6,1	6,5 ± 6,4	7,4 ± 6,0	<0,001
Seerumin omega-3-rasvahapot (%)	4,67 ± 1,54	5,10 ± 1,78	5,51 ± 1,93	<0,001
Kroonisten sairauksien lukumäärä	0,35 ± 0,98	0,37 ± 0,97	0,29 ± 0,92	0,318
Aiempi mielenterveysongelma tai -häiriö tai vaikea psykykinen sairaus (%)	7,5	6,6	9,7	0,174

Luvut ovat keskiarvoja ja keskihajontoja, ellei toisin mainita.

Seerumin kalsidiolipitoisuus oli koko aineistossa keskimäärin 43,8 nmol/l (SD 17,7, vaihteluväli 8,5–112,8 nmol/l). Seerumin kalsidiolipitoisuus oli enemmistöllä (65,0 %) alle 50 nmol/l ja noin joka seitsemännellä (14,5 %) alle 25 nmol/l. Vain 5,0 %:lla tutkittavista seerumin kalsidiolipitoisuus oli yli 75 nmol/l. Keskimääräinen seerumin kalsidiolipitoisuus vaihteli huomattavasti tutkimuskuukauden mukaan ollen alhaisimmillaan 31,2 nmol/l ( $\pm 13,3$ ) maaliskuussa ja korkeimmillaan 61,4 nmol/l ( $\pm 12,6$ ) heinäkuussa (Kuva 3).



Kuva 3. Tutkittavien seerumin keskimääräinen kalsidiolipitoisuus tutkimuskuukausittain.

Kaikista tutkittavista 183 henkilön (11,4 %) määriteltiin sairastavan depressiota (DSM-III –testin tulos yli 4 tai käytössä oleva depressiolääkitys), ja heillä seerumin kalsidiolipitoisuus oli keskimäärin 41,6 nmol/l (SD 17,3). Niiden tutkittavien, jotka eivät sairastaneet depressiota, seerumin kalsidiolipitoisuus oli keskimäärin 44,0 nmol/l (SD 17,7) ( $p=0,078$ ). Depression esiintyvyys oli alhaisempaa ylimmässä kalsidiolikolmanneksessa alimpaan kolmannekseen verrattuna (10,1 % vs. 13,1 %). Kun monimuuttujamalli vakioitiin iän,

sukupuolen ja tutkimusvuoden suhteen (malli 1), depression riski oli ei-merkittävästi kohonnut 43 % alimmassa kalsidiolikolmanneksessa ylimpään kolmannekseen verrattuna (95 % CI=0,97–2,12, trendin  $p$ -arvo=0,074) (Taulukko 6). Kun myös tutkimuskuukausi, siviilisääty, sosioekonominen asema, vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus, energian saanti, alkoholin kulutus, hedelmien, marjojen ja kasvien käyttö sekä seerumin omega-3-rasvahappopitoisuus otettiin huomioon (malli 2), riski pysyi ennallaan (OR=1,44, 95 % CI=0,94–2,20, trendin  $p$ -arvo=0,096). Kun monimuuttujamalliin lisättiin vielä aiemmat mielenterveysongelmat ja -häiriöt sekä vaikeat psyykkiset sairaudet (malli 3), depression esiintyvyyden riski oli kohonnut 64 % alinta ja ylintä kalsidiolikolmanneksesta verrattaessa (95 % CI=1,03–2,59, trendin  $p$ -arvo=0,036). Vakiointi painoindeksiin, tupakoinnin ja kroonisten sairauksien lukumäärän suhteen ei vaikuttanut tulokseen (muutos riskisuhteessa (OR) alle 5 %), joten ne jätettiin pois lopullisista malleista.

Naisilla seerumin kalsidiolipitoisuus oli keskimäärin hieman korkeampi (45,1 nmol/l, SD 17,6) kuin miehillä (42,3 nmol/l, SD 17,6). Koko aineistossa naisista 16,3 % ( $n=133$ ) ja miehistä 6,4 % ( $n=50$ ) oli depression. Depression esiintyvyys oli yleisempää naisten kuin miesten keskuudessa (18,5 % vs. 8,0 % alimmassa kolmanneksessa ja 15,1 % vs. 4,2 % ylimmässä kolmanneksessa) (Taulukko 7). Sukupuolittain tarkasteltuna ei analyyseissä havaittu tilastollisesti merkittävää yhteyttä seerumin kalsidiolipitoisuuden ja depression välillä, vaikkakin yhteys oli vahvempi miesten kuin naisten kohdalla (interaktion  $p$ -arvo 0,106).

Taulukko 6. Depressioriski seerumin kalsidiolikolmanneksissa.

	Seerumin kalsidiolikolmannekset (nmol/l)			Trendin <i>p</i> -arvo
	1 (8,5–34,3)	2 (34,4–50,7)	3 (50,8–112,8)	
Depressiotapauksia/tutkittavia (depressiotapauksia %)	70/534 (13,1)	59/534 (11,0)	54/534 (10,1)	
Malli 1	1,43 (0,97–2,12)	1,13 (0,76–1,69)	1	0,074
Malli 2	1,44 (0,94–2,20)	1,16 (0,77–1,74)	1	0,096
Malli 3	1,64 (1,03–2,59)	1,35 (0,87–2,09)	1	0,036

Luvut ovat riskisuhteita (OR) ja 95 % luottamusvälejä, ellei toisin mainita.

Malli 1: Vakioitu iällä, sukupuolella ja tutkimusvuodella.

Malli 2: Vakioitu mallin 1 lisäksi tutkimuskuukaudella, siviilisäädellä, sosioekonomisella asemalla, vapaa-ajan fyysisellä aktiivisuudella, energian saannilla, alkoholin kulutuksella, hedelmien, marjojen ja kasvien käytöllä sekä seerumin omega-3-rasvahapoilla.

Malli 3: Vakioitu mallin 2 lisäksi aiemmilla mielenterveysongelmilla tai –häiriöillä sekä vaikeilla psyykkisillä sairauksilla.

Taulukko 7. Depressioriski sukupuolittain seerumin kalsidiolikolmanneksissa.

	Seerumin kalsidiolikolmannekset (nmol/l)			Trendin <i>p</i> -arvo	Interaktion <i>p</i> -arvo
	1 (8,5–34,3)	2 (34,4–50,7)	3 (50,8–112,8)		
Depressiotapauksia/tutkittavia (depressiotapauksia %)	Naiset 50/271 (18,5) Miehet 21/262 (8,0)	Naiset 42/273 (15,4) Miehet 18/262 (6,9)	Naiset 41/271 (15,1) Miehet 11/263 (4,2)		
<b>Malli 1</b>					0,092
Naiset	1,19 (0,75–1,89)	0,99 (0,62–1,59)	1	0,474	
Miehet	1,89 (0,88–4,04)	1,65 (0,76–3,58)	1	0,103	
<b>Malli 2</b>					0,105
Naiset	1,19 (0,71–1,97)	1,00 (0,62–1,62)	1	0,518	
Miehet	1,79 (0,80–4,00)	1,60 (0,73–3,53)	1	0,160	
<b>Malli 3</b>					0,106
Naiset	1,39 (0,81–2,39)	1,25 (0,74–2,09)	1	0,237	
Miehet	2,10 (0,86–5,12)	1,94 (0,80–4,67)	1	0,107	

Luvut ovat riskisuhteita (OR) ja 95 % luottamusvälejä, ellei toisin mainita.

Malli 1: Vakioitu iällä, sukupuolella ja tutkimusvuodella.

Malli 2: Vakioitu mallin 1 lisäksi tutkimuskuukaudella, siviilisäädellä, sosioekonomisella asemalla, vapaa-ajan fyysisellä aktiivisuudella, energian saannilla, alkoholin kulutuksella, hedelmien, marjojen ja kasvien käytöllä sekä seerumin omega-3-rasvahapoilla.

Malli 3: Vakioitu mallin 2 lisäksi aiemmilla mielenterveysongelmilla tai -häiriöillä sekä vaikeilla psyykkisillä sairauksilla.

## 6 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa seerumin alhainen kalsidiolipitoisuus oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä lisääntyneeseen depression esiintyvyyden riskiin. Myös useissa aiemmissa poikkileikkaustutkimuksissa on löydetty vastaava yhteys (esimerkiksi Hoogendijk ym. 2008, Lee ym. 2011). Tässä tutkimuksessa yhteys havaittiin kuitenkin vain siinä tapauksessa, että edeltävä mielenterveyshistoria otettiin huomioon tilastollisissa analyyseissa (malli 3).

Depression uusiutumisen todennäköisyys on sitä suurempi, mitä useampi masennusjakso henkilöllä on takanaan elämän varrelta (Isometsä 2011). Näin ollen aiemman mielenterveyshistorian vaikutus on suuri ja se on syytä ottaa analyyseissä huomioon. Mielenterveyshistorian käyttö monimuuttujamallissa ei kuitenkaan ole ongelmatonta, sillä ainakin tässä tutkimuksessa se vaikutti tuloksiin huomattavasti. Lisäksi vain harvassa edeltävässä tutkimuksessa on huomioitu aiempi mielenterveyshistoria tai vastaava tekijä tilastollisissa analyyseissä, mikä vaikeuttaa tutkimustulosten keskinäistä vertailua. Kuitenkin ainakin Lee ym. (2011) käyttivät poikkileikkausanalyyseissään kielteisiä elämäntapahtumia sekä psykotrooppisten lääkkeiden käyttöä ja havaitsivat yhteyden alhaisen seerumin kalsidiolipitoisuuden ja kohonneen depressioriskin välillä. Mikäli aiempaa mielenterveyshistoriaa ei tässä tutkimuksessa otettu huomioon (mallit 1 ja 2), ei yhteyttä D-vitamiinin ja depression välillä ollut havaittavissa. Tällöin tämän tutkimuksen tulokset eroavat enemmistöstä aiempia tutkimuksia, joissa samankaltaisia kovariaatteja käytettäessä on havaittu yhteys alhaisen seerumin kalsidiolipitoisuuden ja kohonneen depressioriskin välillä. Kaikissa edeltävissä tutkimuksissakaan tätä yhteyttä ei kuitenkaan ole havaittu (esimerkiksi Pan ym. 2009, Zhao ym. 2010b).

Depressio on huomattavasti (1,5-2 kertaa) yleisempää naisten kuin miesten keskuudessa (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013), ja myös tässä tutkimuksessa naiset sairastivat depressiota selvästi enemmän kuin miehet. Depression esiintyminen oli yleisempää alimmassa seerumin kalsidiolikolmanneksessa kuin ylimmässä seerumin kalsidiolikolmanneksessa. Naisten keskimääräinen seerumin kalsidiolipitoisuus oli hieman korkeampi kuin miesten. Tarkasteltaessa aineistoa sukupuolittain ei tilastollisesti merkitsevää yhteyttä seerumin kalsidiolipitoisuuden ja depression välillä kuitenkaan havaittu.

Tutkittavilta otettiin verinäytteet vuosien 1998–2001 aikana, ja seerumin kalsidiolipitoisuudet määritettiin vuonna 2009 9-11 vuotta pakastettuina (-70 °C) olleista näytteistä. Seerumin (ja



plasman) kalsidiolia pidetään todella stabiilina ja säilyvänä yhdisteenä, koska kalsidioli, samoin kuin muutkin D-vitamiinin metaboliitit, on kiinnittynyt DBP:hen (Hollis 2008). Seerumin kalsidiolipitoisuuden on havaittu pysyvän muuttumattomana -20 °C lämpötilassa pitkiä aikoja, jopa yli 10 vuotta (Hollis 2008). Onkin epätodennäköistä, että näytteiden säilytys olisi vaikuttanut mittaustuloksiin. Stabiiliutensa ja säilyvyytensä ansiosta seerumin kalsidiolipitoisuutta pidetään luotettavana ja käyttökelpoisena välineenä epidemiologisissa tutkimuksissa (Hollis 2008).

Tässä tutkimuksessa depression määrittäminen perustui tutkittavien täyttämästä kyselylomakkeesta saatuun tietyn suuruiseen pistemäärään tai tutkittavan depressiolääkitykseen, eikä menetelmä siten täyttänyt virallisia depression diagnosointikriteerejä. Käytetyn kyselylomakkeen eduksi voidaan kuitenkin laskea, että se pohjautui standardoituun *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) –luokitteluun, joka on käytössä esimerkiksi Yhdysvalloissa ICD-luokittelun ohella ja joka keskittyy nimenomaan mielenterveyshäiriöihin (American Psychiatric Association 2014a, American Psychiatric Association 2014b). Lisäksi lähes kaikissa muissakin edeltävissä havainnoivissa tutkimuksissa depression määrittämisessä on käytetty jotakin muuta menetelmää kuin kliinistä diagnosointia (esimerkiksi Beckin depressioasteikkoa), joten tutkimuksen tulokset ovat siltä osin vertailukelpoisia aiempiin tuloksiin.

Depressiota sairastaa samanaikaisesti noin 5 % aikuisväestöstä (Depressio: Käypä hoito –suositus 2013). Depression esiintyvyys tässä aineistossa oli 11,4 %, mikä on yli kaksi kertaa enemmän kuin depression esiintyvyys väestössä yleensä. Syynä tähän on mitä todennäköisimmin tässä tutkimuksessa depression määrittämisessä käytetty kyselylomake, joka ei vastaa depression kliinistä diagnosointia. ICD-10:n mukaisessa lääkärin tekemässä diagnoosissa edellytetään, että potilaalla on tiettyjä oireita samanaikaisesti (ks. kohta 2.2.1 Depression yleisyys, oireet, diagnosointi ja vaikeusaste), jotta hänet voidaan diagnosoida masentuneeksi. Lisäksi nimenomaan lääkärin tulisi tehdä diagnoosi, sillä sitä ei voi tehdä luotettavasti itse (Aho ym. 2009, Heiskanen ym. 2011). Tässä tutkimuksessa diagnoosia ei kuitenkaan tehnyt lääkäri, vaan tutkittavat vastasivat itse lomakkeen kysymyksiin ja kaikki kysymykset olivat ”samanarvoisia”, jolloin tietyn pistemäärän ylittyessä henkilön katsottiin olevan masentunut, vaikka tutkittavalla ei olisikaan ollut joitain tiettyjä oireita. Kysymyslomakkeen käyttö depression määrittämenetelmänä todennäköisesti yliarvioikin depression esiintyvyyttä. Toisaalta on huomioitava, että depressio yleistyy ikääntyessä, ja eläkeikäisten keskuudessa depression esiintyvyys on huomattavasti suurempaa (noin

12-13 %) kuin aikuisväestössä keskimäärin (Heiskanen ym. 2011). Tähän tutkimukseen osallistuneet olivat keskimäärin noin 63-vuotiaita eli osa oli jo eläkeikäisiä, ja näin ollen depression esiintyvyyden voitaneen olettaakin olevan aineistossa hieman suurempaa kuin noin 5 %.

Tutkimuksen vahvuuksia olivat väestöpohjainen tutkimusasetelma, korkea osallistumisprosentti, suhteellisen suuri otoskoko sekä kattava vakiointi sekoittavien tekijöiden suhteen. SVVT-tutkimuksen tutkittavat valittiin mukaan satunnaisotannalla, ja kohorttitutkimuksen alkumittauksiin osallistui 83 % kutsutuista miehistä. Osallistumisprosenttia voidaankin pitää hyvänä ja otosta edustavana. Toiseen kohorttiin kuuluneet 1516 miestä kutsuttiin 11-vuotisseurantakäynnille ja mukaan tuli 86 % kutsutuista. Tässä vaiheessa tutkimukseen mukaan kutsutuista naisista alkumittauksiin osallistui 78 %. Tässä tutkimuksessa käytettyjen miesten 11-vuotisseurantakäynnin ja samaan aikaan suoritettujen naisten alkumittausten osallistumisprosentteja voidaan pitää hyvinä ja otosta edustavana, ja tutkimuksen tulokset ovat hyvin yleistettävissä siihen väestöryhmään, josta otos poimittiin. Otokoko ( $n=1602$ ) on vertailukelpoinen aiempiin poikkileikkaustutkimuksiin, joissa se on vaihdellut muutamista kymmenistä useisiin tuhansiin (taulukko 3). Mallien kattava vakiointi parantaa tulosten luotettavuutta, koska useiden D-vitamiiniin vaikuttavien tunnettujen sekoittavien tekijöiden osuus voidaan näin sulkea pois.

Tutkimuksen heikkouksina voidaan pitää käytettyä depression määrittämismenetelmää, jota on käsitelty jo aiemmin tässä luvussa, ja vähäistä määrää korkeita seerumin D-vitamiinipitoisuuksia. Jälkimmäisestä syystä johtuen seerumin kalsidiolipitoisuuden vaihtelun tai korkeampien kalsidiolipitoisuuksien mahdollista vaikutusta havaittuihin tuloksiin ei ollut mahdollista tutkia laajemmin. Voi olla, että tilastollinen voima ei riittänyt tuomaan esiin mahdollista yhteyttä seerumin kalsidiolipitoisuuden ja depression välillä osassa monimuuttujamalleista (mallit 1 ja 2), koska korkeita seerumin kalsidiolipitoisuuksia oli niin harvalla tutkittavista.

Tutkimusasetelmana tässä tutkimuksessa oli poikkileikkaustutkimus, joten päätelmiä D-vitamiinin ja depression välisen yhteyden kausaalisuudesta ei voida tehdä. Poikkileikkaustutkimuksella saadaan tietoa mielenkiinnon kohteena olevista tekijöistä vain yksittäisenä ajanjaksona, eikä tekijöiden välillä välttämättä ole syy-seuraussuhdetta. On mahdollista, että alhainen seerumin kalsidiolipitoisuus vain heijastaa yleisesti epäterveellisempiä ruokailutottumuksia ja elämäntapoja (esimerkiksi vähäisempää ulkoilua tai

kalan syöntiä) ja että jokin muu yksipuoliseen ja niukasti vitamiineja sisältävään ruokavalioon liittyvä tekijä selittää tulosta ja aiheuttaa depression ilman että D-vitamiini on yhteyden taustalla (Huttunen 2011, Lee ym. 2011). Vaikka alhaisen seerumin kalsidiolipitoisuuden ja depression välillä olisikin yhteys, ei ajallisen ulottuvuuden puuttuessa kuitenkaan voida varmuudella tietää, aiheuttaako alhainen seerumin kalsidiolipitoisuus depressiota vai altistaako depressio alhaisille kalsidiolipitoisuuksille. Depressio voi vaikuttaa seerumin kalsidiolipitoisuuteen esimerkiksi vähentämällä ulkoilma-aktiviteetteja ja siten altistumista auringonvalolle tai johtamalla yksipuoliseen ruokavalioon, jolloin veren alhaiset vitamiinipitoisuudet ovat depression seuraus eivätkä sen syy (Huttunen 2011, Lee ym. 2011). Lisäksi aiempien niin havainnoivien kuin kokeellistenkin tutkimusten tulokset ovat olleet keskenään ristiriitaisia, joten tarvitaan vielä lisää (etenkin kokeellisia) tutkimuksia varmistamaan yhteys D-vitamiinin ja depression välillä.

Mikäli D-vitamiinin (kalsidiolipitoisuuden) ja depression välillä havaitaan yhteys, voisi sillä olla merkittäviä kansanterveydellisiä seurauksia molempien ollessa yleisiä terveysongelmia (Anglin ym. 2013). D-vitamiinitilaan mahdollisesti vaikuttaviin tekijöihin (D-vitamiinilisän käyttö, auringonvalolle altistumiseen liittyvä käyttäytyminen, ravitsemustottumukset) liittyen voitaisiin tuottaa valikoivia ja kustannustehokkaita strategioita depression ja sen aiheuttaman sairaustaakan ennaltaehkäisyyn (Milaneschi ym. 2013). Esimerkiksi D-vitamiinilisän käyttö on taloudellista ja vailla merkittäviä haittavaikutuksia (Anglin ym. 2013). Koska liiallinen D-vitamiinin nauttiminen ei kuitenkaan ole terveydelle edullista, tulisi tarvittavan D-vitamiinilisän suuruus määrittää yksilöllisesti perustuen verenkierron kalsidiolipitoisuuden mittaukseen (Paakkari 2013). Yhtä ainoa suositusta D-vitamiinilisän suuruudeksi tai D-vitamiinin riittäväksi saanniksi ei siis ole, vaan monet tekijät (esimerkiksi ikä, mahdollinen ylipaino ja ruokavalinnat) tulisi ottaa tapauskohtaisesti huomioon. Seerumin kalsidiolipitoisuuden määrittäminen on ehdotettu rutiininomaiseksi osaksi terveystarkastusta (Holick 2005). Koska depressiota sairastavien ryhmä on hyvin heterogeeninen, voi kuitenkin olla, että D-vitamiinilisästä olisi hyötyä vain joissakin tapauksissa (Milaneschi ym. 2013). On myös huomioitava, että depression taustalla vaikuttavat monet eri syyt ja tekijät, joten pelkkä vitamiinilisä ei ole riittävä hoito, joskin siitä voi olla hyötyä muun hoidon lisänä (Huttunen 2011).

Auringonvaloa on pitkään neuvottu välttämään syöpäriskin vuoksi ja tämä on maailmanlaajuisesti lisännyt D-vitamiinipuutoksen riskiä; esimerkiksi Australiassa ihosyöpien voimakas lisääntyminen johti siihen, että suoraa auringonvalolle altistumista ilman

aurinkovoiteen tai suojaavan vaatetuksen käyttöä alettiin ohjeistaa välttämään kokonaan, ja tämä on johtanut D-vitamiinipuutoksen riskin lisääntymiseen (Holick ja Chen 2008). Myös Suomessa aurinkoa on opetettu välttämään muun muassa juuri syöpäriskin vuoksi (Paakkari 2013). Riski onkin lisääntynyt, mikäli iho palaa tai altistuu päivittäin tuntien ajan UVB-säteilylle, mutta *lyhytaikaisen* ja usein toistuvan auringonvalolle altistumisen ei kuitenkaan tiedetä olevan haitallista; päinvastoin se saattaa mahdollisesti suojata ihosyövältä, jopa melanoomalta (Paakkari 2013). Keskeisintä auringossa oleskelussa on huomioida altistuksen kesto ja estottomuus; iho ei saisi palaa tai alkaa edes punoittamaan, ja lisäksi aurinkovoiteita tai suojaavaa vaatetusta ei tulisi käyttää, jos aurinkoa ottaa saadakseen D-vitamiinia (Paakkari 2013). Mikäli ulkona oleskellaan kesäaikaan runsaasti, on kuitenkin syytä suojautua liialliselta UVB-säteilyltä esimerkiksi sopivilla vaatteilla (Paakkari 2013). Auringonvalo myös virkistää ja piristää mielialaa sekä herättää aivoissa serotoniinin tuotannon silmien kautta aistitun *valon* johdosta (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013b). Depressiota sairastavalla henkilöllä muun muassa juuri serotoniinin pitoisuus elimistössä voi olla alentunut, ja depression hoidossa käytetäänkin yhtenä mahdollisena lääkkeenä serotoniinin vaikutusta vahvistavia lääkkeitä (Haug ym. 1999b, Bertone-Johnson 2009, Depressio: Käypä hoito -suositus 2013). Näin ollen auringonvalolla saattaisikin olla positiivisia vaikutuksia depression hoidossa niin UVB-säteilyn johdosta lisääntyneen D-vitamiinin muodostumisen kuin valon vaikutuksesta suurentuneen serotoniinin tuotannon vuoksi.

Tämän tutkimuksen seerumin kalsidiolipitoisuudet on määritetty vuosina 1998–2001 otetuista verinäytteistä, ja tutkittavien alhaiset D-vitamiinipitoisuudet (seerumin kalsidiolipitoisuus keskimäärin 43,8 nmol/l koko aineistossa) vahvistavat sitä tiedettyä seikkaa, että suomalaisten D-vitamiinipitoisuus veressä on ollut pitkään alhainen ja D-vitamiinin saanti ravinnosta liian vähäistä. Esimerkiksi Terveys 2000 –tutkimukseen osallistuneilla tutkittavilla keskimääräinen verenkierron kalsidiolipitoisuus oli 45,3 nmol/l (Jääskeläinen ym. 2013) ja vielä edellisessä Finravinto 2007 -tutkimuksessa suomalaisten energiaan suhteutettu D-vitamiinin saanti ravinnosta oli alle 80 % suositellusta saannista (saantisuositus tuolloin 7,5 µg) (Kansanterveyslaitos 2008). Toimenpiteisiin asian korjaamiseksi on kuitenkin ryhdytty. Tämän tutkimuksen verinäytteiden ottohetkellä vuosituhannen vaihteessa maitovalmisteiden vitamiointia ei ollut vielä aloitettu. Nestemäisten maitovalmisteiden täydennys D-vitamiinilla aloitettiin Suomessa vuonna 2002, ja nykyiset D-vitamiinintäydennykset astuivat voimaan vuonna 2010 (Kauppa- ja teollisuusministeriön asetus 917/2002, Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a). Monet maitovalmisteet ja ravintorasvat ovatkin nykyään

D-vitamiinilla täydennettyjä. Ikääntyneille (yli 60-vuotiaille) suositeltavan D-vitamiinilisän suuruutta on myös nostettu 20 mikrogrammaan (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010b, Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Lisäksi ravitsemussuositukset kannustavat kalan säännölliseen ja monipuoliseen käyttöön samoin kuin ottamaan D-vitamiinoidut nestemäiset maitovalmisteet ja levitettävät ravintorasvat osaksi päivittäistä ruokavaliota (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Suomalaisten D-vitamiinin saanti onkin Finravinto 2012 –tutkimuksen mukaan parantunut, ja nimenomaan kalaruoat sekä maitovalmisteet ja ravintorasvat (mukana täydennetyt elintarvikkeet) olivat tärkeimmät D-vitamiinin lähteet ruokavaliossa (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Miesten D-vitamiinin saanti ruoasta oli keskimäärin riittävää, mutta naiset eivät saavuttaneet suositusta ilman ravintolisän käyttöä (verrattaessa tuloksia uusien suomalaisten ravitsemussuositusten 2014 mukaiseen 10 mikrogramman suuruiseen saantisuositukseen) (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013a). Voitaneenkin siis sanoa, että nestemäisten maitovalmisteiden D-vitamiinoinnin aloittaminen sekä levitettäviin ravintorasvoihin lisättävän D-vitamiinin määrän suurentaminen ovat nostaneet väestön D-vitamiinin saantia ja vaikuttaneet näin positiivisesti väestön D-vitamiinitilaan. Nykyisten vuonna 2010 annettujen D-vitamiinointisuositusten vaikutuksesta seerumin kalsidiolipitoisuuteen ei kuitenkaan ole saatavilla vielä julkaistua tietoa, eikä näin ollen tiedetä niiden vaikutuksista väestön D-vitamiinitilaan (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010a, Lamberg-Allardt ym. 2013).

Vaikka D-vitamiinin saanti ravinnosta olisikin parantunut ja ylittäisi suositellulle tasolle, voi seerumin kalsidiolipitoisuus olla edelleen liian alhainen. Uudet pohjoismaiset ravitsemussuositukset 2012 ja suomalaiset ravitsemussuositukset 2014 päätyivät suosittelemaan riittäväksi D-vitamiinin saanniksi ravinnosta 10 µg (≥75-vuotiaille 20 µg), jonka ajateltiin yhdessä kesän auringonvalon UVB-säteilyn kanssa turvaavan riittävä seerumin kalsidiolipitoisuus eli vähintään 50 nmol/l (Lamberg-Allardt ym. 2013). Tutkimustiedon valossa voidaan kuitenkin kyseenalaistaa, onko kyseinen seerumin kalsidiolipitoisuus todella riittävä. Vaikka D-vitamiinin normaalista tai optimaalisesta pitoisuudesta ei ollakaan yksimielisiä, pitävät monet tutkijat riittävän seerumin kalsidiolipitoisuuden alarajana pitoisuutta 75 nmol/l, ja optimaaliseksi tasoksi esitetään pitoisuutta 90–100 nmol/l (Bischoff-Ferrari ym. 2006, Holick ja Chen 2008). Myös uusissa keskieurooppalaisissa D-vitamiinisuosituksissa otetaan kantaa verenkierron kalsidiolipitoisuuteen, ja suosituksissa todetaan, että kalsidiolipitoisuuden tulisi olla 75–125 nmol/l (Płudowski ym. 2013). Suomi ja muut Pohjoismaat sijaitsevat kuitenkin kauempana päiväntasaajasta kuin Keski-Euroopan maat, joten saamme auringon UVB-säteilyä vähemmän

kuin keskieurooppalaiset, mikä edelleen vähentää D-vitamiinin saantiamme. Tällöin ravinnosta saatavan D-vitamiinin (luontaiset lähteet, D-vitamiinilla täydennetyt elintarvikkeet, ravintolisät) merkitys D-vitamiinin lähteenä korostuu entisestään. D-vitamiiniin liittyvällä ravitsemuspolitiikalla on näin vaikutusta koko väestön D-vitamiinitilaan. Onkin mielenkiintoista, että suomalaiset ja pohjoismaiset ravitsemussuositukset tyytyivät alhaisempaan tasoon niin suositeltavan seerumin kalsidiolipitoisuuden kuin ravinnosta saatavan D-vitamiinin saantisuosituksen suhteen, etenkin kun D-vitamiinilla tiedetään olevan monia terveyshyötyjä ja puutoksen altistavan monille sairauksille.

Väestön D-vitamiinitilan turvaamiseksi tehtyjen toimenpiteiden vaikuttavuutta on syytä tutkia ja arvioida jatkossa huolellisesti ja kriittisesti. Mikäli nykyiset suositukset D-vitamiinin saannin, elintarvikkeiden täydennyksen tai seerumin kalsidiolipitoisuuden osalta katsotaan riittämättömiksi, on jatkotoimiin ryhdyttävä. D-vitamiinilla on monia positiivisia vaikutuksia terveyteen, joten liian varovaiseen ravitsemuspolitiikkaan ei ole varaa.

## 7 JOHTOPÄÄTÖKSET

Alhainen seerumin D-vitamiini (kalsidiolipitoisuus) on yhteydessä lisääntyneeseen depression esiintyvyyden riskiin ikääntyneillä itäsuomalaisilla miehillä ja naisilla. Yhteys on kuitenkin havaittavissa vain silloin, kun tutkittavien aiempi mielenterveyshistoria otetaan huomioon. Sukupuolittain tehdyissä analyyseissä tilastollisesti merkitsevää yhteyttä seerumin D-vitamiinin ja depression välillä ei havaittu.

Tutkimusasetelman ollessa poikkileikkaustutkimus ei päätelmiä D-vitamiinin ja depression välisestä syy-seuraussuhteesta voida esittää. Aiemmat tutkimustulokset seerumin kalsidiolipitoisuuden ja depressioriskin välisestä yhteydestä ovat keskenään ristiriitaisia niin havainnoivien kuin kokeellistenkin tutkimusten osalta. Näin ollen tarvitaan vielä lisää tutkimuksia, etenkin suuria kliinisiä tutkimuksia, jotta yhteys D-vitamiinin ja depression välillä voitaisiin varmistaa, ja jotta pystyttäisiin määrittämään D-vitamiinilisän merkitys depression ehkäisyssä ja hoidossa.

## LÄHTEET

A British Paediatric Association Report. Infantile hypercalcaemia, nutritional rickets, and infantile scurvy in Great Britain. *BMJ* 1964;1:1659-1661.

Aho T, Isometsä E, Mattila M, Jousilahti P, Tala T. Masennus (depressio). Käyvän hoidon potilasversiot. Helsinki: Suomalainen lääkärisseura Duodecim 2009. <http://www.kaypahoito.fi>.

American Psychiatric Association. About DSM-5. 2014a. <http://www.dsm5.org>.

American Psychiatric Association. Frequently asked questions. 2014b. <http://www.dsm5.org>.

American Psychiatric Association. Timeline. 2014c. <http://www.dsm5.org>.

Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013;202:100-107.

Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, Newman LG. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3603-3608.

Bell DA, Crooke MJ, Hay N, Glendenning P. Prolonged vitamin D intoxication: presentation, pathogenesis and progress. *Internal Medicine Journal* 2013;43:1148-1150.

Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML, Maes M. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine* 2013;11:200-215.

Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Larson J, Michael YL, Millen AE, Bueche MN, Salmoirago-Blotcher E, Wassertheil-Smoller S, Brunner RL, Ockene I, Ockene JK, Liu S, Manson JE. Vitamin D supplementation and depression in the Women's health and initiative calcium and vitamin D trial. *Am J Epidemiol* 2012;176:1-13.

Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* 2009;67:481-492.



Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.

Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T, Leung P. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study. *J Affect Disord* 2011;130:251-259.

Depressio. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013. <http://www.kaypahoito.fi>.

EFSA. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal* 2012;10:2813:1-45.

Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, Phillips TM, Sternberg EM, Mistry S, Ronsaville D, Wesley R, Toomey C, Sebring NG, Reynolds JC, Blackman MR, Calis KA, Gold PW, Cizza G. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007;167:2329-2336.

Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.

Fineli®. Elintarvikkeiden koostumustietopankki. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus, ravitsemusyksikkö. 2003-2013. <http://www.fineli.fi> (luettu 19.5.2013).

Freese R, Voutilainen E. Vitamiinit ja kivennäisaineet sekä muut ravinnon yhdisteet. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. 4. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2012, s. 88-167.

Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International Archives of Medicine* 2010;3:29-36.

Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. Aistit. Kirjassa: Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. Ihmisen

fysiologia. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö 1999a, s. 141-184.

Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. Hermosto. Kirjassa: Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. Ihmisen fysiologia. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö 1999b, s. 141-184.

Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. Umpieritysjärjestelmä. Kirjassa: Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. Ihmisen fysiologia. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö 1999c, s. 185-228.

Heiskanen T, Huttunen MO, Tuulari J. Masennuksen monet ulottuvuudet. Kirjassa: Heiskanen T, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 7-16.

Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-1086S.

Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135:2739S-2748S.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.

Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr* 2008;88:507S-510S.

Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:477-501.

Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx BWJH. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508-512.

Huttunen J. Ravinto ja masennus. Kirjassa: Heiskanen T, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011d, s. 310-312.

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Food and Nutrition Board. Washington, DC: The National Academies Press 2011.

Isometsä E. Masennustilan oireet, hoidon periaatteet ja sairauden kulku. Kirjassa: Heiskanen T, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 17-34.

Johnson MA, Fischer JG, Park S. Vitamin D deficiency and insufficiency in the Georgia Older Americans Nutrition Program. *Journal of Nutrition for the Elderly* 2008;27:29-46.

Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264:599-609.

Jääskeläinen T, Knekt P, Marniemi J, Sares-Jäske L, Männistö S, Heliövaara M, Järvinen R. Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. *Eur J Nutr* 2013;52:513-525.

Kansanterveyslaitos. Elintarvikkeiden täydentäminen D-vitamiinilla ja kalsiumilla – riskinarviointi työikäisessä väestössä. Helsinki: Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B19/2004.

Kansanterveyslaitos. Finravinto 2007 –tutkimus. Helsinki: Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B23/2008.

Karlsson L, Marttunen M. Lasten ja nuorten masennustilat. Kirjassa: Heiskanen T, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 355-370.

Kauppa- ja teollisuusministeriön asetus 917/2002 vitamiinien ja eräiden muiden aineiden lisäämisestä elintarvikkeisiin.

Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CEA, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case – control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012;201:360-368.

Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka H-M, Nyssönen K, Rissanen T, Niskanen LK, Salonen JT. Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabet Med* 2002;19:456-464.

Lakka TA, Venäläinen JM, Rauramaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. *N Engl J Med* 1994;330:1549-1554.

Lamberg-Allardt C, Brustad M, Meyer HE, Steingrimsdottir L. Vitamin D – a systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. *Food & Nutrition Research* 2013;57:22671. Julkaistu internetissä 3.10.2013.

Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, Boonen S, Bouillon R, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean MEJ, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FCW, Pendleton N and the EMAS study group. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 2011;25:1320-1328.

May HT, Bair TL, Lappe DL, Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, Muhlestein JB. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J* 2010;159:1037-1043.

Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM, Beekman ATF, Smit JH, Penninx BWJH. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry*. Julkaistu internetissä 9.4.2013.

Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3225-3233.

Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-1820.

Mutanen M, Voutilainen E. Vitamiinit ja kivennäisaineet. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. 2. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2005, s. 144-215.

Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Sato M, Ohta M, Mishima N.

Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1444-1447.

Nienstedt W, Hänninen O, Arstila A, Björkqvist S-E. Aineenvaihdunnan säätely. Kirjassa: Nienstedt W, Hänninen O, Arstila A, Björkqvist S-E. Ihmisen fysiologia ja anatomia. 18. uudistettu painos. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö 2009, s. 367-421.

Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Part 1. Summary, principles and use. 5<sup>th</sup> edition. Kööpenhamina 2013. <http://www.norden.org>.

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-499S.

Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T. Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *J Neurochem* 2006;96:500-509.

Paakkari I. D-vitamiini. Lääkärikirja Duodecim 2013. <http://www.terveyskirjasto.fi>.

Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J Affect Disord* 2009;118:240-243.

Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Decsi T, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk JB, Książczowska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałałaj M, Varbiro S, Żmijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska* 2013;64:319-327.

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Jacka FN, Dodd S, Nicholson G, Berk M. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;198:357-364.

Scragg R. Vitamin D and public health: an overview of recent research on common diseases and mortality in adulthood. *Public Health Nutrition* 2011;14:1515-1532.

Stewart R, Hirani V. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosom Med* 2010;72:608-612.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. ICD-10-tautiluokituksen uusi painos julkaistu. 2011. <http://www.thl.fi>.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Psykiatrian luokitusjulkaisu helpottaa ICD-10-tautiluokituksen käyttöä mielenterveyspalveluissa. 2012. <http://www.thl.fi>.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Finravinto 2012 –tutkimus. Helsinki: THL Raportti 16/2013a.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Partonen T. Auringonvalo virkistää mieltä. 2013b. <http://www.thl.fi>.

Tuulari J. Voiko masennusta hoitaa ja ehkäistä itse? Kirjassa: Heiskanen T, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 170-171.

U. S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7<sup>th</sup> edition. Washington, DC: U.S. Government Printing Office 2010. <http://www.dietaryguidelines.gov>.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. D-vitamiinityöryhmän raportti. 2010a. <http://www.ravitsemusneuvottelukunta.fi>.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Ravitsemussuositukset ikääntyneille. Helsinki: Edita Publishing Oy 2010b.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Suomalaiset ravitsemussuositukset – ravinto ja liikunta tasapainoon. Helsinki: Edita Publishing Oy 2005.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Terveyttä ruoasta - Suomalaiset ravitsemussuositukset

2014. Helsinki: Juvenes Oy 2014.

Virtanen JK, Nurmi T, Voutilainen S, Mursu J, Tuomainen T-P. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the risk of death in a general older population in Finland. *Eur J Nutr* 2011;50:305-312.

Wang T-T, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorum A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:2685-2695.

WHO. World Health Organization. Depression. 2012. <http://www.who.int>.

Wilkins CH, Birge SJ, Sheline YI, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance and lower bone density in older African Americans. *J Natl Med Assoc* 2009;101:349-354.

Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:1032-1040.

WWF. World Wide Fund for Nature. Kuluttajan kalaopas. WWF Opas 2013. 2012. <http://wwf.fi>.

Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care* 2010a;33:344-347.

Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *Br J Nutr* 2010b;104:1696-1702.

Zittermann A. Magnesium deficit – overlooked cause of low vitamin D status? *BMC Medicine* 2013;11:229-231.





**Sairauskyselylomake** (muokattu Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimuksessa käytetystä terveydentilaa kartoittaneesta kyselylomakkeesta).

131. Onko lääkäri todennut Teillä joskus seuraavia sairauksia?

	Ei	Kyllä	Alkamisvuosi
Sydäninfarkti (sydänveritulppa)	0	1	_____
Angina pectoris (rintakipu)	0	1	_____
Sepelvaltimoiden ohitusleikkaus	0	1	_____
Muu sepelvaltimotauti	0	1	_____
Sydänlihaskivaskulaarinen (kardiomyopatia)	0	1	_____
Sydämen vajaatoiminta (toiminnan vajavuus tai laajentunut sydän)	0	1	_____
Sydänhermovika	0	1	_____
Verenpainetauti tai korkea verenpaine	0	1	_____
Aivohalvaus (aivoverenvuoto, aivoveritulppa)	0	1	_____
Alaraajojen valtimoiden ahtautuminen (katkokävelyoire)	0	1	_____
Muu sydän- tai verisuonitauti	0	1	_____
Pitkäaikainen keuhkoputkentulehdus tai keuhkolaajentuma	0	1	_____
Keuhkoastma	0	1	_____
Homepölykeuhko	0	1	_____
Keuhkotuberkuloosi	0	1	_____
Hermostollinen (neurologinen) häiriö	0	1	_____
<b>Mielenterveyden häiriö tai ongelma</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	_____
<b>Vaikea psyykinen sairaus (hoidettu mielisairaalassa)</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	_____
Migreeni tai toistuva päänsärky	0	1	_____
Epilepsia (kaatumatauti)	0	1	_____
Kilpirauhasen liikatoiminta tai myrkkysteuri	0	1	_____
Maha- tai pohjukaissuolihaava tai mahakatarri (gastriitti)	0	1	_____
Sappi- tai sappikivitauti	0	1	_____
Paksusuolentulehdus tai ärtynyt paksusuoli	0	1	_____
Nivelreuma tai muu reumasairaus	0	1	_____
Selkäsairaus tai selkävika	0	1	_____
Nivelkuluma (nivelrikko)	0	1	_____
Pitkäaikainen virtsatietulehdus	0	1	_____
Munuaiskivitauti	0	1	_____
Krooninen maksa- tai haimasairaus	0	1	_____
Vakava vamma	0	1	_____
Maitosokerin (laktoosin) imeytymishäiriö	0	1	_____
Muu pitkäaikainen sairaus,	0	1	_____
mikä: _____			

Association of serum 25-hydroxyvitamin D with elevated depressive symptoms  
in a general older population in Finland

Minna Vidgren<sup>1</sup>, Jyrki Virtanen<sup>1</sup>, Anu Ruusunen<sup>1,2</sup>, Tommi Tolmunen<sup>2</sup>, Tarja Nurmi<sup>1</sup>,  
Tomi-Pekka Tuomainen<sup>1</sup>, Sari Voutilainen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Public Health and Clinical Nutrition, University of Eastern Finland, Kuopio,  
Finland

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland

Correspondence to: Sari Voutilainen, University of Eastern Finland, P. O. Box 1627, 70211  
Kuopio, Finland. E-mail: sari.voutilainen@uef.fi.

Word count: 2500

Conflict of interest: none

**Abstract**

*Background:* Low serum 25-hydroxyvitamin D levels have been related to depression, but the results from both epidemiological and experimental studies have been inconsistent. The aim of this study was to examine the association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in a general older population in Eastern Finland.

*Methods:* Cross-sectional analyses in the population-based Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. A total of 1602 men and women, aged 53-73, were analysed. Depressive symptoms were assessed with the DSM-III depression scale, and those who had scores over 4 (range, 0-12) or had medication for depression were considered as depressive cases.

*Results:* The mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration was 43.8 nmol/L (SD 17.7, range 8.5-112.8 nmol/L) in the study population. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations <50 nmol/L were observed in 65.0% of the participants, and only 5.0 % had concentrations  $\geq$ 75 nmol/L. Altogether 183 participants (11.4%) had elevated depressive symptoms. After multivariable adjustments, the odds ratios (OR) for having elevated depressive symptoms in the tertiles of serum 25-hydroxyvitamin D were 1, 1.35 (95% CI: 0.87, 2.09) and 1.64 (95% CI: 1.03, 2.59),  $P$  for trend = 0.036.

*Conclusions:* Our findings suggest that a lower level of serum 25-hydroxyvitamin D is associated with the increased risk of depression.

**Keywords:** vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, depression

## **Introduction**

Vitamin D deficiency is now considered as a worldwide problem with various health consequences. In addition to its classic effects on bone health, vitamin D deficiency has been related to many chronic illnesses such as common cancers and diabetes, autoimmune diseases like multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases, infectious diseases, as well as hypertension and cardiovascular disease (CVD), although the evidence is not conclusive (Lamberg-Allardt et al. 2013). In a few studies vitamin D deficiency has also been associated with mental disorders, including depression (Anglin et al. 2013, Milaneschi et al. 2013).

The main sources of vitamin D are exposure to UVB-radiation of the sun, and the diet. The latter includes foods that are naturally rich in vitamin D like fatty fish, foods that are fortified with vitamin D, and dietary supplements (Holick 2007, Holick and Chen 2008). Adequate amounts of vitamin D can be produced endogenously when there is sufficient exposure to UVB-radiation on a regular basis, so that one might not need to obtain any of it from the diet (Norman 2008). In that case, vitamin D can rather be considered as a prohormone than a vitamin. Otherwise, one has to meet some or their entire vitamin D needs through the diet (Norman 2008).

Depression is a global health problem and has impacts on disability, morbidity, mortality, quality of life and healthcare costs (Lee et al. 2011, Anglin et al. 2013). Lower levels of serum 25-hydroxyvitamin D have been reported to be associated with higher level of depressive symptoms (Lee et al. 2010). However, a few studies have failed to show such an association (Pan et al. 2009, Zhao et al. 2010) and it is still unclear whether the association is causal.

The aim of our study was to evaluate the association between serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and the risk of prevalent depression in a general older population in Finland, where low vitamin D status is common due to short exposure of sunlight during a long wintertime.

## Methods

Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study is an ongoing population-based study designed to investigate risk factors for CVD and other chronic diseases in middle-aged or older men and women in Eastern Finland. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the University of Kuopio. All subjects gave their written informed consent.

The baseline examinations of the KIHD study were conducted between 1984 and 1989 on a random sample of men living in the city of Kuopio and neighboring rural communities. A total of 2682 men who were 42, 48, 54 or 60 years old at baseline (82.9% of those eligible) were recruited in two cohorts. The first cohort consisted of 1166 men who were 54 years old, enrolled between 1984 and 1986, and the second cohort included 1516 men who were 42, 48, 54 or 60 years old, enrolled between 1986 and 1989. During the years 1998-2001, all men from the second cohort were invited to the 11-year re-examinations of the study and 854 men (95.0 of those eligible) participated. The 11-year examinations were also the baseline for 920 postmenopausal women (78.4 % of those eligible) from the same area, aged 53-73 years. These 854 men and 920 women were used as the study population and the 11-year examinations were the baseline in the current study. We excluded participants without data on serum 25-hydroxyvitamin D ( $n=18$ ) or without information on depression status ( $n=154$ ), leaving 787 men and 815 women, a total of 1602 participants for the analyses.

## Measurements

The subjects gave fasting blood samples between 8.00 and 10.00 in the morning. They were instructed to abstain from ingesting alcohol for three days and from smoking and eating for 12

hours prior to giving the sample. Detailed descriptions of the determination of serum fatty acids, assessment of medical history and medications, family history of diseases, smoking, alcohol consumption, and socioeconomic status have been published elsewhere (Salonen et al. 1992, Lynch et al. 1994, Laaksonen et al. 2002). Education was assessed in years by using a self-administered questionnaire. Annual income was obtained from a self-administered questionnaire. Physical activity was assessed using the KIHD 12-Month Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (Lakka et al. 1994). Body mass index (BMI) was computed as the ratio of weight in kilograms to the square of height in meters, both measured during the study visit. Dietary intake of foods and nutrients was assessed at the time of blood sampling using 4-day food recording (Voutilainen et al. 2001). History of mental diseases was assessed using self-administered questionnaire.

#### Determination of serum 25-hydroxyvitamin D

Blood samples for 25-hydroxyvitamin D analysis were taken into serum gel tubes at common laboratory conditions. After 30 minutes time for clotting serum was separated and stored at -70 °C for 9-11 years prior to 25-hydroxyvitamin D measurement. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration was determined with an HPLC (Shimadzu, Kyoto, Japan) using diode array detector (Beckman, CA) as previously described (Virtanen 2011). The limit of detection for both 25(OH)D<sub>3</sub> and D<sub>2</sub> was 1.5 nmol/L, and the limit of quantification 5 nmol/L. The few concentrations of 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> detected were mainly below the quantification limit. Therefore, only the results for 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> are reported. Intra and inter assay variation was monitored by analyzing in each assay duplicates of 2 control samples, a selfmade serum pool 1 or 2, and a vitamin D control serum (Chromsystems GmbH, Germany). Inter assay variation for serum pool 1 (53 nmol/L) was 15% and for vitamin D control serum (68 nmol/L) 16%. Variation for serum pool 2 (99 nmol/L) was 8.7%.

## Assessment of depressive symptoms

Depressive symptoms were assessed with the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM-III)*, depression scale, which is a self-rated questionnaire consisting of 12 symptoms of depression according to the *DSM-III* diagnostic criteria (range 0-12; Oliver and Simmons 1984). According to the earlier used cut-off, those who had scores over 4 or had medication for depression were considered to have elevated depressive symptoms (Tolmunen et al. 2011).

## Statistical analysis

The univariate relationships between serum 25-hydroxyvitamin D and baseline characteristics were assessed by linear regression (for continuous variables) and  $\chi^2$ -tests (for categorical variables). The risk of depression was estimated as odds ratios (OR) by logistic regression. The model 1 included age, gender and examination year. The multivariable-adjusted model 2 included model 1 and examination month, socioeconomic status, marital status, leisure time physical activity, energy intake, alcohol intake, intake of fruits, berries and vegetables and serum long-chain n-3 fatty acids. The multivariable-adjusted model 3 included model 2 and the history of mental diseases. Additional adjustment for BMI, smoking and the number of chronic diseases did not change the associations (OR change <5%). Cohort mean was used to replace missing values (<1.2%) in covariates. The statistical significance of the interactions on a multiplicative scale was assessed by likelihood ratio tests using a cross-product term. Tests of linear trend were conducted by assigning the median values for each category of exposure variable and treating those as a single continuous variable. All *P*-values were 2-tailed ( $\alpha=0.05$ ). The data were analyzed using SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).



## Results

### Participant characteristic

The mean age of the subjects was 62.6 years (SD 6.4, range 53.4-73.8 years). The mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration was 43.8 nmol/L (SD 17.7, range 8.5-112.8 nmol/L) in the whole population, with a strong seasonal variation (**Figure 1**). The mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration was 42.3 nmol/L (SD 17.6) in men and 45.1 nmol/L (SD 17.6) in women. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations <50 nmol/L were observed in 65.0% of the participants, and 14.5% had concentrations <25 nmol/L. Only 5.0% had concentrations  $\geq$ 75 nmol/L. The mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration was 41.6 nmol/L (SD 17.3) among those who had elevated depressive symptoms and 44.0 nmol/L (SD 17.7) among other participants (*P* for difference 0.078).

Those with a higher serum 25-hydroxyvitamin concentration were more likely to be female, have lower BMI and have higher leisure-time physical activity (**Table 1**). They were also more likely to have higher intake of fruits, berries and vegetables as well as dietary vitamin D and also higher serum long-chain n-3 PUFA concentration. They were less likely to smoke tobacco and had a lower alcohol intake.

### Association of serum 25-hydroxyvitamin D with depression

Of all participants, 183 (11.4%) had elevated depressive symptoms. The prevalence of elevated depressive symptoms was lower in the highest tertile of serum 25-hydroxyvitamin D when compared to the lowest tertile (10.1% vs. 13.1%) in the study population. After adjustments for age, gender and examination year (Model 1), the risk of having elevated

depressive symptoms was nonsignificantly increased by 43% in the lowest vs. highest serum 25-hydroxyvitamin D tertile (95 % CI -3 – 112%, *P* for difference 0.074) (**Table 2**). Further multivariable adjustments for examination month, socioeconomic status, marital status, leisure-time physical activity, energy intake, alcohol intake, intake of fruits, berries and vegetables, and serum omega-3 fatty acids (Model 2) did not change the risk appreciably (OR 1.44, 95 % CI -6 – 120%, *P* for difference 0.096). When further adjusted for history of mental disease (Model 3), the risk of having elevated depressive symptoms was increased by 64% in the lowest vs. highest serum 25-hydroxyvitamin D tertile (95% CI 3-159 %, *P* for difference 0.036).

The prevalence of elevated depressive symptoms was higher among women than among men (**Table 3**). When the analyses were stratified by gender, the association between serum 25-hydroxyvitamin D and elevated depressive symptoms appeared to be stronger in men compared to women, although the interaction was not statistically significant (*P* for interaction 0.106, Model 3).

**Discussion**

The results of this study showed that lower serum 25-hydroxyvitamin D levels were associated with an increased risk of elevated depressive symptoms. Our findings are consistent with previous epidemiological studies that suggest a relationship between vitamin D and depression (for instance Hoogendijk et al. 2008, Lee et al. 2011). However, the association existed only if the regression model was adjusted for previous history of mental disease, which most of the other studies have not done. Lee et al. (2011) examined adverse life events and psychotropic drug use in their cross-sectional analyses and also found an association between lower vitamin D levels and higher risk of depression. Although, in their study, the association existed also in the analyses where these two covariates were not present, and the relationship was attenuated, not strengthened like in our study, after adding these confounding factors (plus BMI, physical function, and morbidities) to the model. The mean age of the study population of Lee et al. was similar to ours (59.7 and 62.6 years, respectively) but Lee et al. included only men in their study, whereas in our study, both men and women were analyzed. When the history of mental disease was not used in the analyses, we could not find a statistically significant association between vitamin D and depression. Some other studies have also failed to show such an association (for example Pan et al. 2009, Zhao et al. 2010). Differences in study population (for instance in terms of ethnic group, geographical location, and age), and methods (such as unequal use of confounding variables) might explain the inconsistent results.

In line with the epidemiological studies, results from the experimental studies exploring the relationship between vitamin D and depression have also been inconsistent. Jorde et al. (2008) found a relation between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and symptoms of depression, and the supplementation with high doses of vitamin D (20 000 IU or 40 000 IU per week

versus placebo for 1 year) alleviated depressive symptoms. In the study of Kjærgaard et al. (2012), low levels of serum 25-hydroxyvitamin D were also associated with depressive symptoms, but vitamin D supplementation (40 000 IU per week versus placebo for 6 months) had no effect.

The findings of our study suggested that the association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression may be stronger in men than in women, which is a novel finding. In our sample, the mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration was lower in men compared to women. In other studies on the topic there were no reported differences in serum values of 25-hydroxyvitamin D between men and women. It is also possible that this finding is only a coincidence, especially when the prevalence of depression is higher among women.

The exact mechanisms behind the association between vitamin D and depression are still to be elucidated, although several theories have been suggested. First, it has been discussed whether the vitamin D receptors in areas of the brain implicated in depression could be the link between vitamin D and depression (Eyles et al. 2005, Anglin et al. 2013). Secondly, according to the monoamine hypothesis impairments in monoamine synthesis, release, uptake and/or receptor binding are related to depression (Bertone-Johnson 2009). Vitamin D response elements in the promoter regions of serotonin genes have been identified (Wang et al. 2005, Anglin et al. 2013), and this could also explain the association at least partially. Thirdly, hypercortisolemia is a common finding in depression (Belmaker and Agam 2008). It has been demonstrated that there is a linkage between vitamin D receptors and glucocorticoid receptors in the hippocampus (Obradovic et al. 2006). Vitamin D, in turn, has an antagonist effect on some of the glucocorticoid mediated functions (Obradovic et al. 2006). Finally, it has been suggested that depression is associated with chronic low-grade

inflammation, which vitamin D might be able to moderate through its modulatory effects on immunity (Berk et al. 2013).

The strengths of this study are the population-based recruitment, high participation rate and extensive examination of potential confounders. This study also has some limitations to be noted. The measured serum 25-hydroxyvitamin D concentrations were relatively low, so it was not possible to explore a larger scale of serum 25-hydroxyvitamin D and to investigate whether additional benefits could be observed with higher serum 25-hydroxyvitamin D levels. In addition, interview-based diagnosis made by a physician could have offered a more reliable measurement of depression.

Due to the cross-sectional study design, no conclusions of causal relation can be made. It is possible that lower serum 25-hydroxyvitamin D concentrations only reflect unhealthier lifestyle habits, such as lower fish consumption or fewer outdoor activities, and some other factor related to poor health and lifestyle might explain the results. Also, depression can affect serum 25-hydroxyvitamin D levels by reducing the level of outdoor activities and thus decreasing the exposure to UVB-radiation of sunlight, and it can also lead to a poor diet and a reduced amount of vitamin D as a result of diminished resources. In these cases lower serum 25-hydroxyvitamin D levels are the result of depression, not the cause of it. To determine and ensure the causal relationship between vitamin D and depression, more studies are required.

In conclusion, our findings support the earlier results that vitamin D deficiency is associated with an increased risk of elevated depressive symptoms. Overall, the role of vitamin D supplementation in the prevention and treatment of depression still requires further exploration in large-scale randomized clinical trials.

**References**

Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013;202:100-107.

Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55-68.

Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML, Maes M. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine* 2013;11:200-215.

Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* 2009;67:481-492.

Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.

Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.

Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx BWJH. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508-512.

Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264:599-609.

Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CEA, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R. Effects of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case – control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012;201:360-368.

Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka HM, Nyysönen K, Rissanen T, Niskanen LK, Salonen JT. Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabet Med* 2002;19:456-464.

Lakka TA, Venäläinen JM, Rauramaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. *N Engl J Med* 1994;330:1549-1554.

Lamberg-Allardt C, Brustad M, Meyer HE, Steingrimsdóttir L. Vitamin D – a systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res* 2013;57:22671.

Lee DM, Tajar A, O'Neil TW, O'Connor DB, Bartfai G, Boonen S, Bouillon R, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman D, Wu FCW, Pendleton N. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 2011;25:1320-1328.

Lynch JW, Kaplan GA, Cohen RD, Wilson TW, Smith NL, Kauhanen J, Salonen JT.

Childhood and adulthood socioeconomic status as predictors of mortality in Finland. *Lancet* 1994;343:524-527.

Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM, Beekman ATF, Smit JH, Penninx BWJH. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry*. Advance online publication 9.4.2013.

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-9S.

Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J Affect Disord* 2009;118:240-243.

Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.

Oliver JM, Simmons ME. Depression as measured by the DSM-III and the Beck Depression Inventory in an unselected adult population. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:892-898.

Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T. Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *J Neurochem* 2006;96:500-509.



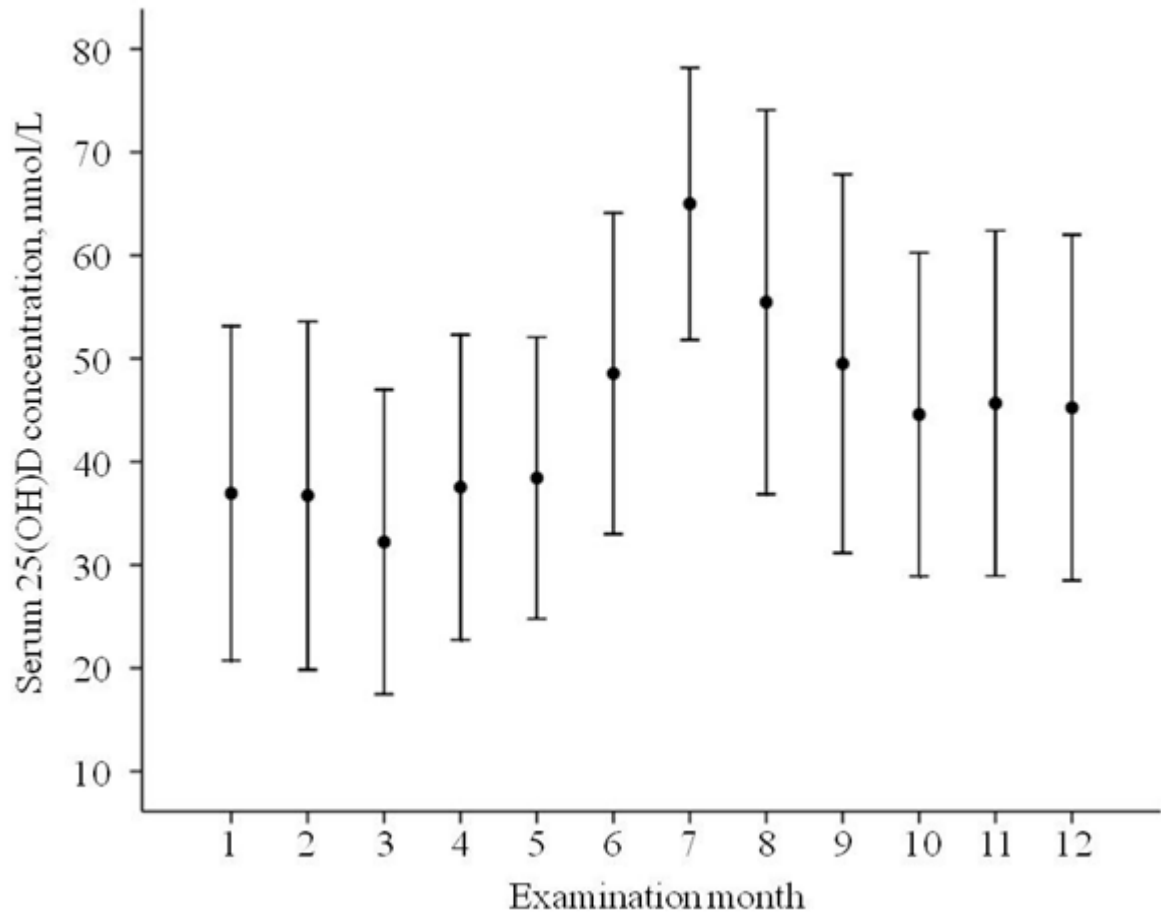
Tolmunen T, Heliste M, Lehto SM, Hintikka J, Honkalampi K, Kauhanen J. Stability of alexithymia in the general population: an 11-year follow-up. *Compr Psychiatry* 2011;52:536-541.

Virtanen J. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the risk of death in a general older population in Finland. *Eur J Nutr* 2011;50:305-312.

Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001;103:2674-2680.

Wang T-T, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorum A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:2685-2695.

Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. No associations between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *British Journal of Nutrition* 2010;104:1696-702.



**Figure 1.** Monthly mean ( $\pm$ SD) serum 25(OH)D concentrations among men and women in the KIHD study. Reproduced with permission from Virtanen et al. *Eur J Nutr.* 2011;50:305-312.

**Table 1.** Baseline characteristics of 1602 participants in the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study, according to serum 25-hydroxyvitamin D concentration.

	Serum 25(OH)D tertiles (nmol/L)			<i>P</i> for trend
	1 (8.5-34.3)	2 (34.4-50.7)	3 (50.8-112.8)	
Number of subjects	534	534	534	
Age ( <i>years</i> )	62.1 ± 6.6	63.0 ± 6.3	62.6 ± 6.3	0.264
Male gender (%)	55.4	47.8	44.2	<0.001
Marital status ( <i>married</i> %)	73.8	75.3	77.5	0.120
Education ( <i>years</i> )	9.5 ± 3.6	9.6 ± 3.5	9.9 ± 3.4	0.093
Annual income ( <i>euro</i> )	16 706 ± 11 985	15 942 ± 11 645	16 845 ± 10 926	0.799
Socioeconomic status	8.5 ± 4.3	8.1 ± 4.2	7.8 ± 4.2	0.007
Current smoker (%)	18.2	12.4	9.9	<0.001
Body mass index ( <i>kg/m<sup>2</sup></i> )	28.3 ± 4.6	28.0 ± 4.4	27.1 ± 4.2	<0.001
Leisure-time physical activity ( <i>kcal/day</i> )	169 ± 188	176 ± 181	213 ± 236	<0.001
Energy intake ( <i>kcal/d</i> )	1874 ± 586	1827 ± 584	1857 ± 562	0.668
Alcohol intake ( <i>g/week</i> )	60.4 ± 130.6	45.8 ± 82.6	44.8 ± 82.1	0.014
Intake of fruits, berries & vegetables ( <i>g/day</i> )	298 ± 189	296 ± 180	329 ± 193	0.005
Vitamin D intake ( <i>µg/day</i> )	6.0 ± 6.1	6.5 ± 6.4	7.4 ± 6.0	<0.001
Serum long-chain n-3 fatty acids (%)	4.67 ± 1.54	5.10 ± 1.78	5.51 ± 1.93	<0.001
Average number of chronic diseases	0.35 ± 0.98	0.37 ± 0.97	0.29 ± 0.92	0.318
Mental diseases (%)	7.5	6.6	9.7	0.174
DSM-III score	1.63 ± 2.00	1.43 ± 1.89	1.46 ± 1.82	0.153

All values are means ± standard deviations or percentages.

**Table 2.** Risk of depression in tertiles of serum 25-hydroxyvitamin D in 1602 participants in the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study.

	Serum 25(OH)D tertile (nmol/L)			<i>P</i> for trend
	1 (8.5–34.3)	2 (34.4–50.7)	3 (50.8–112.8)	
Number of depressed participants/others	70/534 (13.1)	59/534 (11.0)	54/534 (10.1)	
(% of depressed participants)				
Model 1	1.43 (0.97–2.12)	1.13 (0.76–1.69)	1 (ref.)	0.074
Model 2	1.44 (0.94–2.20)	1.16 (0.77–1.74)	1 (ref.)	0.096
Model 3	1.64 (1.03–2.59)	1.35 (0.87–2.09)	1 (ref.)	0.036

All values are odds ratios and 95% confidence intervals if not otherwise specified.

Model 1 is adjusted for age, gender and examination year.

Model 2 is adjusted for Model 1 and examination month, socioeconomic status, marital status, leisure-time physical activity, energy intake, alcohol intake, intake of fruits, berries and vegetables, and serum omega-3 fatty acids.

Model 3 is adjusted for Model 2 and mental diseases.

**Table 3.** Risk of depression in tertiles of serum 25-hydroxyvitamin D by gender.

	Serum 25(OH)D (nmol/L)			<i>P</i> for trend	<i>P</i> for interaction
	1 (8.5–34.3)	2 (34.4–50.7)	3 (50.8–112.8)		
Number of depressed participants/others	Women 50/271 (18.5) Men 21/262 (8.0)	Women 42/273 (15.4) Men 18/262 (6.9)	Women 41/271 (15.1) Men 11/263 (4.2)		
(% of depressed participants)					
<b>Model 1</b>					0.092
Women	1.19 (0.75–1.89)	0.99 (0.62–1.59)	1 (ref.)	0.474	
Men	1.89 (0.88–4.04)	1.65 (0.76–3.58)	1 (ref.)	0.103	
<b>Model 2</b>					0.105
Women	1.19 (0.71–1.97)	1.00 (0.62–1.62)	1 (ref.)	0.518	
Men	1.79 (0.80–4.00)	1.60 (0.73–3.53)	1 (ref.)	0.160	
<b>Model 3</b>					0.106
Women	1.39 (0.81–2.39)	1.25 (0.74–2.09)	1 (ref.)	0.237	
Men	2.10 (0.86–5.12)	1.94 (0.80–4.67)	1 (ref.)	0.107	

All values are odds ratios and 95% confidence intervals if not otherwise specified.

Model 1 is adjusted for age, gender and examination year.

Model 2 is adjusted for Model 1 and examination month, socioeconomic status, marital status, leisure-time physical activity, energy intake, alcohol intake, intake of fruits, berries and vegetables, and serum omega-3 fatty acids.

Model 3 is adjusted for Model 2 and mental diseases.