



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

D-vitamiinilisän vaikutus 2-tyypin diabeteksen lääkinälli- seen terapiaan

Niko Kallio

Proviisorin koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Farmasian laitos

31.08.2024

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Farmasian laitos

Proviisorin koulutusohjelma

Kallio, Niko H.: D-vitamiinilisän vaikutus 2-tyyppin diabeteksen lääkinälliseen terapiaan

Pro gradu -tutkielma, 86 sivua, 3 liitettä (3 sivua)

Tutkielman ohjaajat: apulaisprofessori Jyrki Virtanen, vanhempi yliopistonlehtori Markus Storvik

Elokuuta 2024

Asiasanat: D-vitamiini, D-vitamiinilisä, 2-tyyppin diabetes, saantisuositus, lääkitys, lääkkeiden korvattavuus, ikäihmiset

D-vitamiinilisän vaikutusta useisiin eri sairauksiin on tutkittu runsaasti viime vuosikymmenien kuluessa. Tällä hetkellä vahvaa näyttöä löytyy siitä, että matala plasman kalsidioli taso lisää riskiä useisiin sairauksiin, ja että sitä voidaan ehkäistä rationaalisesti lisäämällä D-vitamiinia ravintoon. Optimaalisen D-vitamiininsaannin löytäminen olisi hyödyllistä, sillä diabetes on yksi kalleimmista sairauksista maailmanlaajuisesti. Matala plasman kalsidiolipitoisuus yhdistyy suurempaan riskiin sairastua diabetekseen. D-vitamiinilisän pieni hyöty diabeteksen torjunnassa on havaittu esi-diabeetikoilla, mutta ei terveillä. D-vitamiinin 2-tyyppin diabetesta torjuvan vaikutuksen arvellaan tulevan solutasolla inflammaation ja epigenetiikan kautta ja toissijaisten sairauksien eston vuoksi. D-vitamiinilisän vaikutusta käytetyiden lääkkeiden määrään ei tiettävästi ole tutkittu lainkaan. Tässä tutkimuksessa tutkittiin D-vitamiinilisän vaikutusta diabeteslääkitykseen kahden D-vitamiinilisä- (80 µg tai 40 µg) ja plasebo-ryhmän välillä. Tutkittavat olivat 60 vuotta täyttäneitä miehiä ja 65 vuotta täyttäneitä naisia (n=2495), jotka osallistuivat viisivuotiseen Finnish Vitamin D Trial-tutkimukseen vuosina 2012–2018. Generalized linear mixed model-analyysi (GLMM) ei havainnut D-vitamiinilisän vaikuttavan diabeteslääkityksen voimakkuuteen tutkimuksen viiden vuoden seurannan aikana ($p = 0,890$). Alkutilanteessa yhdeksän prosenttia osallistujista käytti diabeteslääkkeitä ja omasivat hyvän plasman kalsidioli tason (keskiarvo 75 nmol/l). Vastaavalla väestöllä tehdyissä tutkimuksissa D-vitamiinilisän vaikutus 2-tyyppin diabetekseen ei ole havaittu. Diabetes gradientilla tarkasteltuna D-vitamiinilisän vaikutus diabeteksen progressioon on vastaava kuin diabetesdiagnoosilla tarkasteltuna.

University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences

School of Pharmacy

Master of Science (Pharmacy)

Kallio, Niko H.: Effect of vitamin D supplementation on type 2-diabetes medication

Master's thesis, 86 pages, 3 appendices (3 pages)

Supervisors: Associate professor Jyrki Virtanen, Senior lecturer Markus Storvik

August 2024

Keywords: Vitamin D, vitamin D supplement, type 2 diabetes, medication, recommended daily intake, RDI, medical imbursement, T2DM, T2D, elderly

In last decades a vast amount of research has done about vitamin D supplement to prevent various diseases and outcomes. Robust evidence supports the benefit of vitamin D supplement for people with low serum calcifediol, which can be efficiently prevented by fortification. Diabetes has one of the greatest economic burden worldwide. Therefore, finding optimal vitamin D intake for general population and subgroups would be worthwhile. The serum calcifediol concentration correlates with risk of diabetes. Albeit not in healthy, in prediabetics vitamin D has shown minor decrease to new onset diabetes. Vitamin D's type 2 diabetes preventing effect could occur by decreasing inflammation related cytokines, altering epigenetics or secondary by disease preventing. To my knowledge, none of similar research about effect of vitamin D supplement to diabetes medication has ever made. In this research, I have used data of Finnish Vitamin D-Trial (FIND) which was five-year (2012-2018) intervention between groups who took either 40- or 80 µg of vitamin D a day or placebo pill to compare effects on the intensity of type 2 diabetes medication. Participants were age 60 or above old men and 65 or above old women (n=2495). Mean plasma kalsidiol was 75 nmol/l and 9 % used diabetes medication in the baseline. Generalized linear mixed model showed null effect ($p = 0,890$) of vitamin D supplementation to intensity of diabetes medication in five-year period. In most research in non-diabetic or non-vitamin D deficient people, vitamin D supplementation has not prevented type 2 diabetes. Therefore, effect of vitamin D supplementation was same whether intensity of type 2 diabetes medication or new onset diabetes was outcome.

Lyhenteet

7-DHC	7-dehydrokolesteroli
ALTM	All-Laboratory Trimmed Mean
B-HbA1c	Hemoglobiini-A1c-pitoisuus veressä eli pitkäsokeri/sokerihemoglobiini
BMI	Body mass index
D3	Kolekalsiferoli
DEQAS	Vitamin D External Quality Assessment Scheme
DHCR7	7-dehydrokolesteroli-delta-7-reduktaasi
EFSA	European Food Safety Authority
GAD-vasta-aine	Glutamaattidekarboksylaasi-vasta-aine
FIND-tutkimus	Finnish Vitamin D Trial
FOXO	Forkhead box class O
GLMM	Generalized linear mixed model
HIIT	High-intensity interval training
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

HPLC-CEAD	High-performance liquid chromatography and coulometric electrode array detector
IRS2	Insulin receptor substrate 2
LADA	Latent autoimmune diabetes in adults
MHC	Major histocompatibility complex
MED	Minimal erythematous dose
MOBY	Maturity-onset diabetes of the young
NDA	Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens
NOAEL	No observed adverse effects level
OHTAC	Ontario Health Technology Advisory Committee
P-D-25	Plasman 25-hydroksi-D-vitamiini (kalsidioli) pitoisuus
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
SNP	Single nucleotide polymorphism
SPF	Sun protection factor
TIA-kohtaus	Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö

UV	Ultravioletti
VDR-RXR	Vitamin D receptor-retinoid X receptor
VDSP	Vitamin D Standardization Program
WHO	World Health Organization

Sisältö

1.	Johdanto.....	10
2	2-typin Diabetes.....	12
2.1	Diabeteksen hoidon kustannukset eri puolilla maailmaa.....	13
2.1.1	Verensokeriliuskat	16
2.2	Kehityssuunta	16
2.3	2-typin diabeteksen liitännäissairaudet.....	17
2.4	Diabeteksen ehkäisy.....	17
2.5	Komplikaatiot ja muut sairaudet 2-typin diabeetikoilla	18
2.5.1	Ketoasidoosi.....	18
2.5.2	Hypoglykemia	19
2.5.3	Krooniset komplikaatiot ja niiden ehkäisy.....	19
2.6	Muut diabetestypit.....	20
3	D-vitamiini.....	21
3.1	Saantisuositus.....	23
3.2	Genetiikka.....	25
3.2.1	D-vitamiinireseptorin geenin polymorphia	26
3.2.2	Geenit ja P-D-25	27
3.2.3	Suurten D-vitamiiniannosten käyttö sairauksien hoidossa	27
3.3	Toksiset ja ylisuuren P-D-25:n negatiiviset vaikutukset.....	29
3.3.1	Lääkkeiden vaikutus hyperkalsemia riskiin	30
3.3.2	K-vitamiinin mahdollinen suojaava vaikutus toksisuudelta.....	31

3.4	Plasman kalsidiolipitoisuuden mittaaminen.....	32
3.5	D-vitamiininsaanti eri maissa ja eri aikoina.....	34
3.5.1	D-vitamiinilisän käyttö ja tutkimuksien suosio.....	36
3.6	Interaktiot ja erityisryhmät	37
4	D-vitamiinilisän ja P-D-25-arvojen yhteys diabetekseen.....	38
4.1	P-D-25-arvon ja D-vitamiinilisän vaikutus diabetekseen ihmisillä.....	39
4.2	D-vitamiinilisän mahdollinen epäsuora vaikutus 2-typin diabetekseen	41
5	Tutkielman tavoitteet.....	42
6	Aineisto ja menetelmät.....	43
6.1	Aineiston läpikäynti	45
6.2	Eettiset luvat ja tietosuojakysymykset	46
6.3	Tilastollinen analyysi.....	46
7	Tulokset.....	47
7.1	Käytetyt P-D-25-arvon mittausmenetelmät.....	48
7.2	Tilastoanalyysin tulokset.....	49
8	Pohdinta.....	50
8.1	D-vitamiinilisän tutkimustavat tulevaisuudessa	52
8.2	Hoitomyönteisyys ja sen vaikutus tutkimuksiin	53
8.3	Kyselytutkimus ikäihmisillä ja yleisesti.....	54
8.4	Tutkimuksen tietosuoja ja FIND-aineiston erot väestöön.....	55
8.5	Puutokset, vahvuudet ja rajoitteet	56
8.6	Saantisuositus ja P-D-25.....	58

8.7	Vaikuttaminen ja psykologiset vaikutukset	59
9	Johtopäätökset.....	60

1. Johdanto

D-vitamiinin historia alkaa riisitaudista, joka kuvailtiin jo toisella vuosisadalla antiikin Kreikassa (O´ Riordan ja Bijvoet 2014). Riisitauti sai nimen ”rickets” vuonna 1634, mutta vielä vuonna 1839 sitä kutsuttiin Suomessa englannintaudiksi (Ala-Houhala ym. 1995, O´ Riordan ja Bijvoet 2014). Moore kirjoitti, että kalanmaksaöljyllä kyllästetyn villavaatteen pitämisen oli havaittu parantavan riisitautia (Moore 1778). Myöhemmin spekuloihin riisitaudin mahdollista yhteyttä jonkin aineen puutokseen luussa (Hamersley 1787). Vuonna 1839 Elias Lönnrot suositteli kalanmaksarasvaa ja aurinkokylpyjä riisitaudin hoitoon (Ala-Houhala ym. 1995). Vielä vuosina 1918–1919 suositeltiin riisitaudin hoitoon muun muassa raitista ilmaa, valoa, liharuokia ja siihen aikaan kallista kalanmaksaöljyä (Huldschinsky 1919). Tämän vuoksi Huldschinsky suoritti kokeen, jossa keinovalon ultraviolettisäteilyn (UV) havaittiin parantavan riisitautia. Pian sen jälkeen keinovalokoe toistettiin sadalla lapsella onnistuneesti (Hernigou ym. 2019). Aurinkokylvyt sekä kalanmaksaöljy otettiin yleiseen käyttöön 1920-luvun alussa, jolloin arviolta puolet saksalaisista ja suomalaisista lapsista sairastivat riisitautia (Ala-Houhala ym. 1995, Hernigou ym. 2019). Suomessa alettiin käyttää A-D-vitamiinitippoja 1934 alkaen perustuen kalanmaksaöljyn vitamiiniprofiiliin (Ala-Houhala ym. 1995). D-vitamiinilisän suositusta vauvoilla tiputettiin vuonna 1964 100 mikrogrammasta 50 mikrogrammaan, josta vuonna 1975 25 mikrogrammaan ja lopulta vuonna 1992 nykyiseen 10 mikrogrammaan päivässä (Hyppönen ym. 2001).

Kalsidioli (kuva 1) löydettiin lopulta 1920-luvulla ja kalsitrioli vuonna 1967 (kuva 1) (Jones 2022, Holick 2023). Vuonna 1975 löydettiin D-vitamiinireseptori (Brumbaugh ja Haussler 1975). D-vitamiinin metaboliaan osallistuvat CYP-entsyymit 2R1, 27B1 ja 24A1 (kuva 1) sekä D-vitamiininkuljettajaproteiini löydettiin 70-luvun lopulla (Jones 2022). 70-luvulla tiedettiin jo auringonsäteilyn aiheuttamat solutason muutoksiin ja korrelaatio ihosyöpään (Johnson 1973). Lopulta vuonna 1999 varmistettiin auringon säteilyn kausaiteetti ihosyöpään (Green ym. 1999). Tämän takia aurin-golta suojautuminen on kasvanut vahvasti, joka vaikuttanee ajallisesti väestön plasman varastomuodon eli plasmassa olevan kalsidiolin (P-D-25) pitoisuuteen (Serna-Higuera ja Harrison 2018).

Diabetes on kalleimpia sairauksia hoitaa maailmanlaajuisesti (WHO 2021). Sen esiintyvyys jatkaa kasvuaan erityisesti matalan tulotason maissa, vaikka 2-tyypin diabetes on usein vältettävissä elintapamuutoksin. Kuitenkin puolet maailman väestöstä eivät tiedosta sairastavansa sitä. Verensokeriarvot pystyttäisiin pitämään tasapainossa lääkityksellä ja lukuisilta komplikaatioilta välttettäisiin (WHO 2021, 2-tyypin diabetes: Käypä Hoito suositus 2024).

D-vitamiinin veren varastomuodon eli plasmassa olevan kalsidiolin (P-D-25) raja-arvot ja D-vitamiinin saannin oikea määrä eri ryhmille on maailmanlaajuisesti ja eri asiantuntijoiden kesken eroava, sillä mahdollisten hyötyjen ja riskien tulkinta ei ole yksimielistä (Bouillon ja Carmeliet 2018). Viime aikoina nykysuosituksia suurempien P-D-25-arvojen ja D-vitamiinilisän käytön on todettu ehkäisevän muun muassa diabetesta, syöpäkuolleisuutta, kuolleisuutta, Covid-19:ään liitettyjä infektioita ja ylähengitystieinfektioita (Rafiq ja Jeppesen, 2017, Martineau ym. 2019, Zhang ja Niu 2019, Manson ym. 2020, Zhu ym. 2022, Pittas ym. 2023, Farahmand ym. 2023, Sofianopolou ym. 2024, Ye ym. 2024). D-vitamiinilisän hyötyä muun muassa 2-tyypin diabeteksen ehkäisyssä arvioidaan vähäpätöiseksi (Bouillon 2022, Vitamin D: National Institutes of Health 2024). D-vitamiinin 2-tyypin diabetesta ehkäiseväksi syyksi arvioidaan muun muassa inflammaation väheneminen tai insuliinin eritykseen vaikuttaminen (Chagas ym. 2011).

Aikaisemmin 2-tyypin diabeteksen kehittymistä on tutkittu lähinnä diabetes diagnoosin perusteella tai sokerimetabolia-arvojen muutoksilla. Siten uudenaikaisena päätetapahtumana tutkin tässä Pro gradu -tutkielmassa D-vitamiinin vaikutusta diabeteslääkityksen voimakkuuteen, koska tällaista tutkimusta ei ole ennen tehty.

2 2-tyypin Diabetes

2-tyypin diabetes todetaan, kun sokerihemoglobiinin (48 mmol/mol tai 6,5 %), paastosokerin (7 mmol/l) tai sokerirasituskokeen raja-arvo (11 mmol/l) ylittyy (2-tyypin diabetes: Käypä hoito -suositus 2024). 2-tyypin diabeteksen hoito aloitetaan, jos elämäntapamuutokset eivät ole riittäviä verensokeriarvojen kuten sokerihemoglobiinin ja paastosokerin pitämiseen hyväksyttävissä arvoissa (Niskanen ja Ilanne-Parikka-1 2019). Esidiabetesta kuvaavat raja-arvot vaihtelevat lievästi maailmanlaajuisesti ja eri ajanhetkillä (Pittas ym. 2019, 2-tyypin diabetes: Käypä hoito -suositus 2024). Käypä Hoidon mukaan raja-arvot ovat paastosokeri (6,1-6,9 mmol/l) ja sokerirasituskokeen raja-arvo (7,8 mmol/l-11 mmol/l). Kohonneen verensokerin oireet eivät usein tule akuutisti esille siten, että niiden vuoksi hakeuduttaisiin hoitoon vaan diabetesdiagnoosi tulee usein terveystarkastuksen yhteydessä (Niskanen ja Ilanne-Parikka-1 2019). Usein 2-tyypin diabetes todetaan niiden sairauksien tarkastuksessa, joiden riskiä 2-tyypin diabetes lisää kuten sepelvaltimotauti, silmöpohjamuutokset, uniapnea (Ilanne-Parikka-1 2019) ja diabeettinen neuropatia (Niskanen ja Ilanne-Parikka-1 2019). Hoitamattoman diabeteksen oireita ovat muun muassa väsymys ja ärtyneisyys sekä edenneen hoitamattoman diabeteksen janontunne ja virtsan erityksen kasvu sekä painon lasku, koska insuliiniresistenssin vuoksi rasva- ja lihaskudosta ei kyetä ylläpitämään.

2-tyypin diabetes johtuu sekä kehon kyvyttömyydestä tuottaa tarpeeksi insuliinia että insuliiniresistenssistä (Niskanen ja Ilanne-Parikka-1 2019), jota voi esiintyä myös 1-tyypin diabeetikoilla (Rönnemaa ja Niskanen-1 2019). 2-tyypin diabetekseen voitaisiin vaikuttaa maksan ja haiman betasoluissa sijaitsevien soluvälittäjäaineiden kuten insulin receptor substrate 2- (IRS2) ja Forkhead box class O (FOXO) -transkriptiotekijän kautta (Meyts 2017). Kuitenkaan 2-tyypin diabeteksen synnylle ei ole suoraa kudoksen tai solutason kehittymiskaaviota. FOXO-transkriptiotekijä vaikuttaa glukoosin tuotantoon, rasva-aineenvaihduntaan sekä haiman betasolujen pysymiseen *status quo* (Talchai ym. 2012, Meyts 2017). Sen toiminnan häviämisen on havaittu liittyvän diabeteksen progressioon hiirellä (Meyts 2017).

2-typin Diabeteksen yleisimmin käytetyt lääkkeet vuonna 2015 olivat metformiini (74 %), gliptiinit (41 %) ja insuliini 36 % (Kurko ym. 2018). Kukin ei-insuliiniperäisistä lääkevalmisteista laskee sokerihemoglobiinia keskimäärin 15 mmol/mol (Niskanen ja Ilanne-Parikka-2 2019). Varsinkin erityisen korkea sokerihemoglobiini (yli 58 mmol/mol) viittaa siihen, että verensokeri on ollut korkea erityisen pitkään, ja tällöin hoito aloitetaan usein useammalla lääkkeellä. Pitkävaikutteisen insuliinin käyttöön siirrytään, jos ei muista lääkkeistä saada riittävää vastetta tai hetkitäiseksi esimerkiksi vaikean infektion vuoksi. Jos verensokeriarvoja ei saada pitkävaikutteisella insuliinilla laskettua tavoitearvoihin, voidaan lyhytvaikutteinen ateriainsuliini ottaa lisäksi käyttöön tai ei-insuliiniperäinen lääke kuten (Ilanne-Parikka-2 2019). Insuliinihoidon voi joutua aloittamaan myös 2-typin diabeetikko kortisonihoidon, tulehduksen tai muun sairauden tai leikkauksen vuoksi (Insuliininpuutosdiabetes: Käypä hoito -suositus 2022). Yli 75-vuotiaita voidaan hoitaa samoin kuten muita, mutta hypoglykemioiden ollessa ongelma korkeampi sokerihemoglobiini voidaan sallia.

Hoitoon pääsy vaihtelee alueittain. Esimerkiksi Pohjois-Suomen aluehallintoviraston alueella 50 %:lla potilaista kiireettömään hoitoon pääsy kesti yli 14 vuorokautta, kun Itä-Suomen aluehallintoviraston alueella vastaavasti 26 %:a pääsi hoitoon yli vuorokauden sisällä (THL tilastoraportti 2024). Terveyskeskuksien ruuhkautuminen voi luonnollisesti vaikuttaa kontrollikäyntien harventumiseen mikä voi sekä pahentaa diabetesta että vähentää sen tunnistamista ylipäättänsä.

2.1 Diabeteksen hoidon kustannukset eri puolilla maailmaa

Verrattaessa eri maiden tutkimuksia (erityisesti jos vertaillaan lääkitystä) tulee huomioida muun muassa diabeteslääkkeiden sekä terveydenhuoltokäyntien hinnoittelu, sillä hoidon saavutettavuus vaikuttaa diabeteksen hoidon tasoon, ja sitä kautta lääkitysmuutosten havaitsemiseen sekä siihen aiheutuuko päätetapahtuma sekundaarisista vai primaarisista syistä. Yhdysvalloissa insuliini vielä vuonna 2016 maksoi keskimäärin 499 dollaria kuukaudessa (Gordon ym. 2023), vaikka

vain kolme prosenttia toiseen kyselyyn vastanneista Yhdysvaltalaisista insuliinin kuluttajista ei kuulunut minkään lääkekorvausjärjestelmän piiriin (Souris ym. 2024). Intiassa puolestaan samaan aikaan vain kolme prosenttia sai korvausta insuliinista, mutta keskimääräinen kuukausihinta oli 50 euron luokkaa (Himani 2024). Monissa maissa insuliini voi maksaa lähes kuukausipalkan verran, kun taas pääosassa Euroopan maista sen voi saada täysin valtion korvaamana tai muutaman euron kuukausi hintaan (Hall ym. 2024). Vuonna 2024 tulleen muutoksen jälkeen myös ne, joilla ei ole sairausvakuutusta Yhdysvalloissa saavat insuliinin 35 dollarin kuukausihintaan (WebMD 2024). Tämä on saanut muun muassa pitkävaikutteisen insuliinivalmisteen Lantuksen ja lyhytvaikutteisen insuliinivalmisteen Apidran hinnan laskemaan noin 70 %. Suomessa julkisen puolen vastaanotosta joutuu maksamaa nolasta eurosta muutamaan kymmeneen euroon alueesta riippuen. Esimerkiksi Pohjois-Savon hyvinvointialueella terveyskeskuskäynti maksaa 23 euroa (Pohjois-Savon Hyvinvointialue 2024), kun taas Helsingissä se on ilmaista (Helsingin kaupunki 2024).

Ranskassa kaikki lääkärit voivat halutessaan kuulua valtion sairaanhoitovakuutuksen piiriin (Durrand-Zaleski 2020). Näiden lääkäreiden asiakkaille vastaanottokäynti maksaa alkaen 26,5 euroa (Lilley 2023), mutta alle 8723 euroa vuodessa tienaat saavat sen ilmaiseksi. Välttämättömät lääkkeet maksavat euron per lääke vuoden 2024 huhtikuusta alkaen (Paitraud 2024). Muutoin omavastuu on 35–85 % (Service-Public.fr 2024), joka vastaa Suomen korvausjärjestelmää lähes identtisesti (Kela2 2024).

Saksassa kaikista reseptilääkkeistä joutuu maksamaan vain 10 prosenttia, kuitenkin enintään 10 euroa per toimitus, mutta minimissään 5 euroa paitsi, jos lääke paketin hinta ennen vähennystä on alle 5 euroa (Brumbaugh ym. 2023). Kerralla toimitettava maksimi korvattava määrä on 100 päivän määrä, jos pakettikoko ja resepti sen sallii (Bundesministerium für Gesundheit 2023).

Japanissa (omavastuu 30 %) ja Israelissa (omavastuu 10–15 % tai kuukausikatto noin 80 euroa määritellyillä ryhmillä) diabeteksen hoito on samassa hintaluokassa kuin Suomessa (Matsuda

2020, Waitzberg ja Rosen 2020). Esimerkiksi yksi 1 mg Ozempic-kynä maksaa Israelissa noin 100 euroa ennen Kela-korvausta eli Kela-korvauksen jälkeen 10–15 euroa kun Suomessa se olisi Kela-korvauksen (alemman erityiskorvauksen) jälkeen 59,35 euroa. 90 tabletin Januvia paketti Israelissa maksaa korvauksen jälkeen 12–17 euroa kun vastaavasti Suomessa 98 tabletin paketti 3,75 euroa (Israelin terveysvirasto 2021 ja Kela lääkehaku 2024). Täten nähdään, että vertailu on vaikeaa sillä hintaan vaikuttaa monet asiat, kuten kilpailu. Esimerkiksi Israelissa sitagliptiinilla ja metformiinilla oli vain yksi geneerinen vaihtoehto, kun taas Suomessa niitä on vuonna 2024 lukuisia (Israelin terveysvirasto 2021, keskenään vaihtokelpoisten valmisteiden luettelo: Fimea 2024). Suomessa lääkkeet, joiden patentti on umpeutunut ovat erityisen edullisia, johtuen todennäköisimmin viitehintajärjestelmästä sekä laista, jonka vuoksi apteekki on velvoitettu tarjoamaan viitehintaa 50 senttiä edullisempaa valmistetta (Asetus 3.3.2003/210 ja viitehintajärjestelmä 2020). Tämä luo hintakilpailu painetta lääkeyrityksille.

Iranissa sen sijaan noin neljäsosa väestöstä on elänyt alle 200 eurolla kuukaudessa kolmannen vuosituhaten alusta alkaen (World Bank 2024). Vuosien 2004–2016 aikana tehdyissä kyselyissä ja verikokeissa havaittiin, että vain 35,9–46 %:lla, nousevalla trendillä, iranilaisista diabeetikoista oli lääkitys diabetekseen (Khodakarami 2022). Tietoisuus diabeteksestaan oli vuonna 2004 53,5 %:lla, kun taas vuonna 2016 82,2 %:lla. Samaan aikaan diabeteksen esiintyvyys kasvoi samoilla tutkittavilla 8,4 %:sta 13,2 %:iin. Iranissa lääkkeiden omavastuu oli vuonna 2011 10–30 % lääkkeen hinnasta, riippuen vakuuttajasta (Ansari pour ym. 2014).

Kiinassa valtio korvaa kalliimman ryhmän lääkkeitä (kuten diabeteslääkkeet dapagliflotsiini, semaglutidi) 50–90 % riippuen alueista, kun taas halvemman ryhmän lääkkeitä (kuten diabeteslääke metformiini) 100 % (Mingge ym. 2023, National Healthcare Security Administration 2023). Pääosa apteekeista ei peri myöskään erillisiä palvelumaksuja (Dong ym. 2020). Dapagliflotsiiniä 10 mg sisältävien lääkkeiden vakuutuksen referenssihintaa on noin 0,55 euroa tabletilta (07.07.2024 vaihtokurssi), eli 5–11 senttiä tabletilta korvauksen jälkeen, kun taas Suomessa vastaava lääke maksaisi 55 senttiä tabletilta alemman erityiskorvauksen korvauksen jälkeen (National

Healthcare Security Administration 2023, Kela1 2024). Oikeutus korvaukseen tulee vakuutuksen kautta, jonka vuonna 2021 oli 95 % kiinalaisista ottanut (Chen ja Liu 2023).

2.1.1 Verensokeriliuskat

Verensokeriliuskat annetaan ilmaiseksi Suomessa muun muassa 1-tyyppin diabeetikoille (Diabetesliitto). Myös useissa Euroopan maissa valtio korvaa osan (Hall ym. 2024). Yhdysvalloissa erinäiset vakuutuksen kuten Medicare korvaa 80 % (Medicare) verensokerimittaus liuskoista vuosikaton jälkeen (1632 tai 240 dollaria) (Sullivan 2024). Verensokerimittausliuskoja on kuitenkin mahdollista saada alle 20 sentin per liuska hintaan Yhdysvalloissa Walmartista (Walmart 2024), Euroopassa saksalaisesta verkkoapteekista (Medikamente-per-klick 2024) ja nigerialaisesta (Jumia 2024) verkkoapteekista, vaikka paikoin valikoiman ollen rajattu yhdestä liuskasta voi joutua pulittamaan euron per verensokeriliuska (Basina 2022).

2.2 Kehityssuunta

Maailmanlaajuisesti vuonna 2021 10,5 %:lla oli diabetes, joista puolet ovat siitä tietämättömiä (International Diabetes Federation 2024). Arvioidaan, että 12,5 %:lla on diabetes vuonna 2035. Diabeteslääkkeitä käyttää vuonna 2000 verrattuna vuoteen 2018 yli puolet useampi suomalaista (Niskanen ja Ilanne-Parikka-1 2019). Kun ottaa huomioon seitsemän prosentin väestönkasvun 2000–2018 välisenä aikana, nousi diabeteslääkkeiden käyttö 3,0 %:sta 7,1 %:iin (Tilastokeskus 2024). Aikaisempien seulontatutkimuksien perusteella, joka toinen diabetes olisi Suomessa diagnosoimaton, mutta Terve Suomi 2023 tutkimuksen perusteella vain joka viidennes diabetes on tunnistamatta (THL, Terve Suomi 2023).

Siinä missä yhteenlaskettu riski kuolla ennenaikaisesti diabetekseen, syöpään, verisuonitauteihin tai kroonisiin hengitystiesairauksiin väheni 18 % maailmanlaajuisesti vuosien 2000–2016 välillä, kasvoi riski yksinomaan diabeteksen suhteen viisi prosenttia (WHO 2021). WHO:n (World Health

Organization) tavoite vuoteen 2030 mennessä on estää diabeteksen ja lihavuuden kasvu. WHO pyrkii strategiassaan estämään kuolleisuutta näihin neljään sairauteen vaikuttamalla alkoholin käyttöön, fyysiseen aktiivisuuteen, suolan saantiin, tupakointiin ja ylipainoon, diabetekseen ja verenpaineeseen, ja mahdollistamaan pääsyyn diabeteksen ja verenpaineen hoitoon tarkoitettujen välttämättömiin lääkkeisiin ja teknologioihin sekä sydänkohtauksien estoon tarkoitettujen lääkkeisiin.

2.3 2-tyypin diabeteksen liitännäissairaudet

Diabetesta sairastavien hoitoon kuuluu vuosittainen sokeriaineenvaihdunnan seuranta (Niskanen ja Ilanne-Parikka-1 2019). Tämän lisäksi muut diabeteksen riskitekijät pitäisi käydä läpi Käypä Hoito -suosituksen mukaan 0,5–3 vuoden välein (2-tyypin diabetes: Käypä Hoito suositus 2024). Verenpaine ja kolesteroli tulisi tarkastaa muun muassa kardiovaskulaaristen riskien (esimerkiksi sydäninfarkti ja aivohalvaus) ehkäisemiseksi. Myös siksi, että metabolisen oireyhtymän häiriöt, kuten vyötärölihavuus, korkeat kolesteroliarvot, verenpaine ja kohonnut verensokeri ovat osaltaan seurausta toisistaan ja niiden esiintyminen, korreloi diabeteksen kanssa (Laakso 2005, Mustajoki 2021). Vaikka verenpaine ei korreloi diabeteksen kanssa kaikissa väestöissä (Laakso 2005), on syyt, kuten diabeteksen lisäämän inflammaation aiheuttama ateroskleroosin lisääntyminen tiedossa (Nesto 2004). 2-tyypin diabetes lisää riskiä dementiaan, ja muutoksia veriaivoesteessä sekä hermosolujen insuliiniresistenssissä esiintyy molemmissa sairauksissa (Janelidze ym. 2017, Alzheimer´s Society 2024).

2.4 Diabeteksen ehkäisy

Diabetesta sairastaville suositellaan ruokakolmion omaista dieettiä kuten valtaväestöllekin, ja säännöllistä aterian rytmiä verenglukoosin pitämisenä tasaisena (Schwab ja Antikainen 2019). Dieetin parantamiseksi Satterin Syömisen taito -malli sekä Ruokavaliointideksi ovat työkaluja, joita

käyttämällä on havaittu muun muassa sokerimetabolia-arvojen ja painonhallinnan parantuminen sekä diabeteksen kehittymisen vähenemistä (Aittola 2024). Ruokavalioindeksi pisteittää ruokavalion ja antaa palautetta sen käyttäjälle, mutta se voisi olla työkalu, joka helpottaisi terveydenhuollon työntekijöitä ja ravitsemusterapeutille ohjaamista. Metabolisen oireyhtymän merkittävin hoito on laihduttaminen, joka pienentää riskiä sairastua diabetekseen merkittävästi (2-tyypin diabetes: Käypä Hoito suositus 2024). Sillä onko laihdutus dieetti vähähiilihydraattinen vai vähärasvainen, ei ole merkitystä painon alenemisen kannalta (Johnston ym. 2014), mutta 500 millilitran vettä juominen ennen aterioita havaittiin saavuttavan 2 kiloa suuremman painon alenuksen laihdutustutkimuksessa (Dennis ym. 2010). SGLT2-estäjien käyttäjien ei tulisi noudattaa tiukkaa hiilihydraattirajoituksesta ruokavaliota, sillä se lisää ketoasidoosin riskiä (Antikainen 2019). HIIT(High-intensity interval training)-harjoittelu alentaa sokerihemoglobiinia yhtä paljon kuin aerobinen (de Mello ym. 2021). Lääkärin arviointia suositellaan ennen HIIT-harjoituksen aloittamista niille, joilla on merkittäviä diabeteksen liitännäissairauksia (Laaksonen ja Niskanen 2019).

2.5 Komplikaatiot ja muut sairaudet 2-tyypin diabeetikoilla

Suomessa diabeteksen hoito vuonna 2017 maksoi 2,5 miljardia euroa (2-tyypin diabetes: Käypä hoito suositus 2024). Puolet kustannuksista tulevat komplikaatioiden hoidoista. Yhdysvalloissa diabeteksen komplikaatioiden kustannukset ovat kaikista kroonisista sairauksista suurimmat (Wang ym. 2023). Komplikaatiot kuten amputaatiot, dialyysit ja munuaissiirrot maksavat per diabeetikko harvinaisuudesta huolimatta eniten vuosi tasolla yli 65-vuotiaiden osalta.

2.5.1 Ketoasidoosi

Ketoasidoosi on diabeteksen akuutti komplikaatio, joka johtuu insuliininpuutoksesta tai kortisonihoidosta (2-tyypin diabetes: Käypä Hoito suositus 2024). Se vaatii pääsääntöisesti insuliinihoi-

toa, johon yhdistetään kaliumlisä (Aikuisen ketoasidoosin hoito: Duodecim 2018). 2-tyyppin diabeetikoilla se on kuitenkin harvinainen (Tyypin 2 diabetes: Käypä Hoito suositus 2024). Muun muassa SGLT2-estäjät diabeteslääkkeistä voivat aiheuttaa sitä (Saltevo ja Käypä Hoito työryhmä 2024).

2.5.2 Hypoglykemia

Hypoglykemia voi johtua laihtumisesta, liikunnan lisääntymisestä tai insuliinin rinnalle tulleesta ei-insuliiniperäisestä diabeteslääkkeestä (2-tyyppin diabetes: Käypä Hoito suositus 2024). Lievää hypoglykemiaa (alle 3,9 mmol/l) voi esiintyä myös laihduttavilla tai ei-insuliiniperäisiä diabeteslääkkeitä käyttävillä (Miller ym. 2001). Hypoglykemian pelko insuliinia käyttävillä voi aiheuttaa liian pienen annoksen käyttämistä tai liiallista ravinnon tankkaamista yötä vasten (Ilanne-Parikka-3 2019).

2.5.3 Krooniset komplikaatiot ja niiden ehkäisy

Retinopatian riski kasvaa, jos sokerihemoglobiini ei pysy 2-tyyppin diabeteksen diagnoosin raja-arvossa 48 mmol/mol (Diabeettinen retinopatia: Käypä Hoito suositus 2024). Vuosittain 2–5 % diabeetikoista saa jalkahaavan, ja jalkaongelmille altistavaa alaraajojen neuropatiaa esiintyy 23–42 %:lla (Diabeetikon jalkaongelmat: Käypä Hoito suositus 2021). Tutkimuksissa sokeritasapainon tiukka kontrollointi estää neuropatiaa 1-tyyppin diabeetikoilla, mutta ei merkittävästi 2-tyyppin diabeetikoilla (Callaghan ym. 2012). Tiukalla kontrollilla tässä meta-analyysissä tarkoitetaan joko alle 42 mmol/mol sokerihemoglobiinin tavoitetta kontrolliryhmässä ja alle 53–63 mmol/mol tavoitteena plasebo-ryhmässä tai lääkityksiä, joissa toisessa ryhmässä oli insuliini mukana tai muu tiukemmin sokeriarvoja kontrolloiva lääkitys, kuten suurempi aloitusannos.

2.6 Muut diabetestyytit

1-tyyppin diabetes voi kehittyä missä iässä tahansa, mutta harvemmin yli 40-vuotiaana, jonka vuoksi vain alle 40-vuotiaille suositellaan käytettäväksi seuraavaa määritystä 1-tyyppin diabeteksen riskin suhteen: sukutausta, laihtuminen, ei metabolista oireyhtymää, tarve monipistosinsuliinihoitoon, muut autoimmuunitaudit (Insuliinipuutosdiabetes: Käypä Hoito suositus 2024). 1-tyyppin diabeteksen diagnoosiin käytetään GAD(glutamaattidekarboksylaasi)-vasta-ainetutkimusta, mutta negatiivinen tulos ei sulje pois 1-tyyppin diabetesta. 1-tyyppin diabetes diagnosoidaan usein virheellisesti 2-tyyppin diabetekseksi yli 30-vuotiailla (Thomas ym. 2019). Yli 30-vuotiailla on suuri todennäköisyys vielä kolmen vuoden kuluttua 2-tyyppin diabetes diagnoosista sairastua 1-tyyppin diabetekseen.

1-tyyppin diabetes aiheutuu, kun haiman insuliinia tuottavat solut tuhoutuvat (Insuliinipuutosdiabetes: Käypä Hoito suositus 2024). Sen esiintyvyys on Suomessa maailman suurin. 1-tyyppin diabeetikko tarvitsee aina insuliinihoitoa.

LADA(latent autoimmune diabetes in adults)-diabetes on 1-tyyppin ja 2-tyyppin diabeteksen väli-
muoto. Metabolisen oireyhtymän merkkejä esiintyy, mutta vähemmän kuin 2-tyyppin diabetek-
sessa, ja vain puolet tarvitsevat insuliinihoitoa. LADA-diabetekseen ei ole yhtenäistä määritel-
mää, mutta merkittävän eron 1-tyyppin diabetekseen tuo GAD-vasta-aineiden puuttuminen tau-
din alkuvaiheessa. MOBY(maturity-onset diabetes of the young, nuorella iällä alkava aikuistyyppi-
nen diabetes)- ja mitokondriaalinen diabetes periytyvät, ja nämä voidaan diagnosoida DNA-tes-
tillä ja niitä yleensä voidaan hoitaa alussa 2-tyyppin diabeteksena (Rönnemaa ja Niskanen-2 2019).
MOBY-diabeteksessa insuliiniherkkyys säilyy normaalina, mutta insuliinin erityis on puutteellista.
Noin kymmenen prosenttia 35 ikävuoden jälkeen diabetekseen sairastuvista saavat LADA-diabe-
teksen (Diabetestyytit: Käypä Hoito 2024). MOBY-diabetesta esiintyy kahdella prosentilla diabeeti-
koista ja mitokondriaalista diabetesta muutamalla sadalla suomalaisista (Rönnemaa ja Niska-
nen-2 2019).

3 D-vitamiini

D-vitamiini eli kolekalsiferoli on prohormoni, jota muodostuu iholla auringon UVB-säteilyn vaikutuksesta, mutta sitä saa myös ravinnosta. Erityisesti kalasta ja maitotaloustuotteista, joihin sitä on lisätty (Vitamin D: National Institutes of Health 2024). Lisäksi eläinperäiset tuotteet, kuten kananmunat, sisältävät pienen määrän D-vitamiinia. Ergokalsiferoli, jota muun muassa sienet sintetisoivat, nostaa P-D-25-arvoa kuten kolekalsiferolikin (Cardwell ym. 2018).

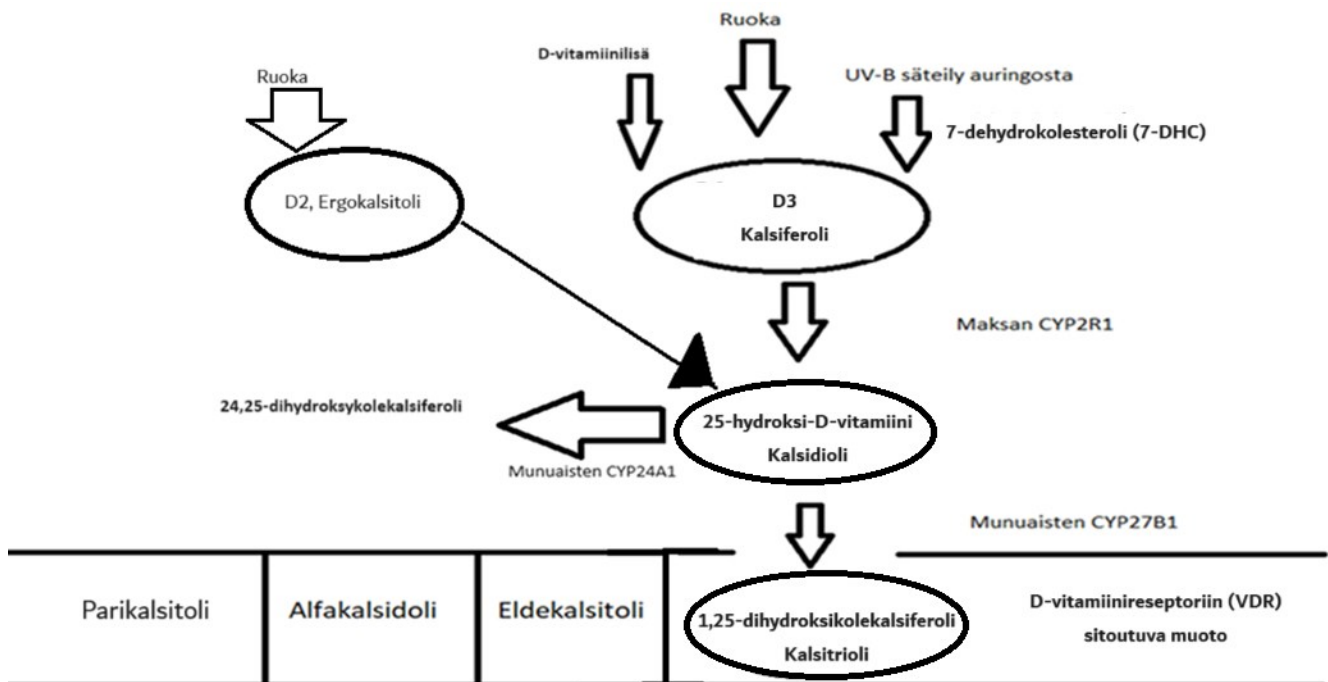
Kolekalsiferoli tarvitsee CYP2R1-entsyymin muuttuakseen ensiksi kalsidioliksi, josta munuaisten CYP27B1-geenin muodostaman 1-alfa-hydroksylaasi-entsyymin avustuksella aktiiviseksi muodoksi eli kalsitrioliksi. Myös makrofagit voivat syntetisoida kalsitriolia saman entsyymien avulla, mutta niiden CYP-27B1-entsyymiä säätelee sytokiinit (Olmos-Ortiz ym. 2015). Yli 80 % veren kalsidiolista ja kalsitriolista on kiinnittyneenä D-vitamiininkuljettajaproteiiniin (Norman 2008). Kalsitrioli vaikuttaa käynnistämällä solun mekanotransduktion sekä inhiboiden että initioiden eri geenien lukua D-vitamiinireseptorin välityksellä (Robien ym. 2013). 1-alfa-hydroksylaasin aktiivisuutta lisää parathormoni (Jones ja Prosser 2011), jota negatiivisen palautteen kautta säätelee kalsitrioli vaikuttamalla solunulkopuoliseen kalsiumin pitoisuuteen (Vaishali ym. 2012). Siten parathormonin määrä indikoi myös seerumin kalsitrioliarvoa. CYP2R1-aktiivisuus on vähäisempi lihavilla, jonka vuoksi tarvitaan suurempi annos kolekalsiferolia samansuuruisen D-vitamiinireseptoriin välittyvään vasteeseen kuin normaalipainoisella (Elkhwanky ym. 2020). Hiirillä tehdyissä kokeissa leptiinin on havaittu vaikuttavan 1-alfa-hydroksylaation aktiivisuuteen (Matsunuma ja Horiuchi 2007). Kasvanut lihavuus voi lisäksi teoriassa laskea P-D-25-arvoa D-vitamiinin rasvaan varastoitumisen vuoksi (Bouillon 2018).

D-vitamiinireseptori on klassisesti tunnettu vain tumareseptorina, mutta voi sijaita myös solukalvon kuopakkeiden ja kaveolien yhteydessä solulimassa (Freese R ym. 2021 s. 158). Kalsitrioli voi vaikuttaa myös muuta kautta kuin D-vitamiinireseptori välitteisesti, kuten ei-genominen viestintä

(esimerkiksi insuliinin erityksen lisääminen) (Zmijewski ja Carlberg 2020). Lisäksi kalsitrioli vaikuttaa ei-genomisesti säätelemällä D-vitamiinireseptorin fosforylisaatiota, joka säätelee D-vitamiinireseptorin paikkaa solussa ja sen transaktivoitumispotentiaalia. Kalsitriolin useat konformaatioisomeriat tuovat mahdollisuuden näille moninaisille vaikutuskohteille (Mizwicki ja Norma 2011).

D-vitamiinireseptorin ja kalsitriolin arvioidaan vaikuttavan lähes kolmessa prosentissa geneistä niiden luentaan (Agliardi ym. 2021). Kun kalsitrioli tai sen analogi kiinnittyy D-vitamiinireseptoriin, syntyy VDR-RXR (Vitamin D receptor-retinoid X receptor) dimeeri, joka kulkeutuu sytoplasmasta tumaan, jossa se vaikuttaa (Mizwicki ja Norma 2011). D-vitamiinireseptori on eristetty yli 30 solutyypistä, ja se säätelee kasvua ja erilaistumista paikallisesti. D-vitamiininkuljettajaproteiinin pitoisuus suurenee raskauden ja estrogeenilääkityksen aikana, kun taas maksasairaus vähentää sen määrää (Bouillon-2 2011).

D-vitamiinilisää voidaan antaa kolekalsiferolina, ergokalsitolina, kalsidiolina (Biondi ym. 2017), kalsitriolina tai sen analogina (kuva 1). Kolekalsiferoli- ja kalsidiolilisiin hyötynä kalsitriolilisiin verrattuna voi olla kudostasolla CYP27B1- ja CYP24-geenien entsyymien luomat mikroympäristöt, joissa kussakin on oikea määrä aktiivista kalsitriolia (Stubbs ym. 2010). Kolekalsiferolilisiä verrattuna kalsitrioli-analogi parikalsitoniin vähentää lisääntyneeseen kuolleisuuteen yhdistettyä välittäjäainetta IL-6:sta (Stubbs ym. 2010).



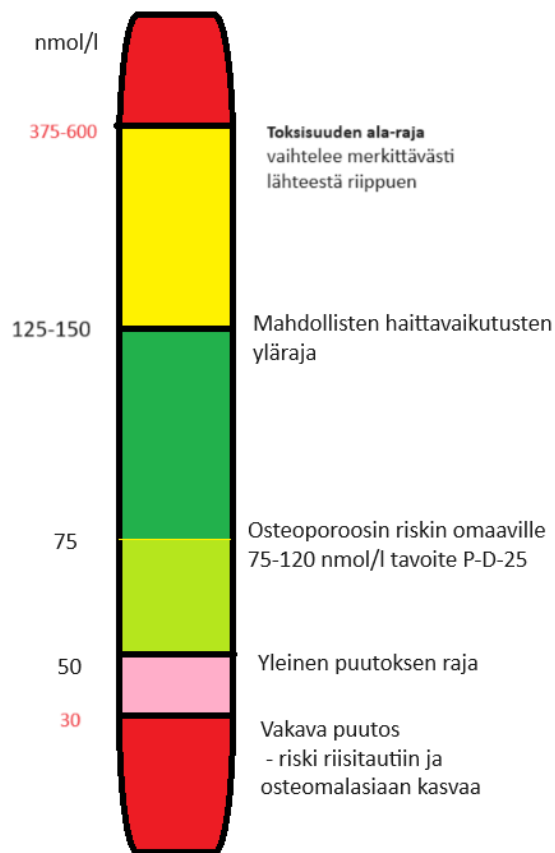
Kuva 1. Kalsitrioli ja sen analogit ja D-vitamiinin esiasteet (Jones 2022). Lisäksi on kalsipotrioli, joka on kalsitrioli analogi, jota käytetään paikallisesti psoriaasin hoitoon (Memon 2024).

3.1 Saantisuusitus

D-vitamiininpuutos todetaan, kun P-D-25 on alle 50 nmol/l ja vakava puutos, kun P-D-25 on alle 25 nmol/l (Freese R ym. 2021 s. 161). Yhdysvalloille ja Kanadalle suosituksia tarjoavan järjestön ravintolautakunta (Nutrition Board of National Academies Food and Nutrition Board) sekä National Academies:in ravintolautakunta pitää yli 50 nmol/l tavoiteltuna, yli 125 nmol/l mahdollisesti haitallisena ja alle 30 nmol/l puutoksena (Watson ja King 2024).

Ruokaviraston mukaan 10 µg:a päivässä on yleinen suositus talvikuukausille, kun taas 20 µg:n päiväannosta suositellaan yli 75-vuotiaille, tummaihoisille, peitetysti pukeutuville ja vähän ulkoileville ympäri vuoden (Ruokavirasto 2024). Food and Drug Administrationin suositus eroaa, sen ollen 15 µg:a päivä 1–3-vuotiaille sekä yli 4-vuotiaille 20 µg:a päivä (FDA 2023).

Endocrine Society puolestaan ei aiemmin ollut yhtä varovainen suosituksessaan, vaan lisäsi termin insufficient (riittämätön) puutosta kuvaavan termin (deficient) lisäksi (Holick ym. 2011). 75 nmol/l asetettiin riittämättömyyden rajaksi ja 50 nmol/l asetettiin puutoksen rajaksi. Päiväannosta 37,5–50 µg suositeltiin yli 19-vuotiaille D-vitamiinin puutosriskisille, pitäen 250 µg:n päiväannosta ylärajana. Kuitenkin uuden tiedon valossa Endocrine Society poisti aiemmat suosituksensa (McCartney ym. 2024). Tutkijoiden näkemykset D-vitamiinin hyödyistä vaihtelevat. Tutkija Holick suositteli aikaisemmin ylipainoisille, epilepsia-, glykokortikoidi-, AIDS- tai tiettyjä sienilääkkeitä käyttäville vähintään 2–3-kertaista annosta (Holick 2007), kun taas Bouillon ei usko P-D-25-arvon nostamiseen yli 50 nmol/l syövän, sydäntapahtumien, diabeteksen, murtumien tai kaatumien ehkäisemiseksi (Bouillon ym. 2022). Paakkarin mukaan D-vitamiinin optimi seerumikonsentraation arvellaan olevan 50–100 nmol/l välimaastossa (Paakkari, 2023), ja riittävä yli 50 nmol/l (kuva 2) (Ruokavirasto 2024). Helsingin yliopistollinen sairaala suositteli yli 30 BMI:n (body mass index) omaaville henkilöille 50 mikrogramman annosta sekä yli 70-vuotiaille ja erityisryhmille valtion ravitsemusneuvottelukunnan suositusta korkeampaa annosta (HUS 2020). Tunnettuja D-vitamiinin puutteesta aiheutuvia sairauksia ovat osteoporoosi, osteomalasia ja riisitauti (Freese ym. 2021 157–161).



Kuva 2. D-vitamiinin vakavan puutoksen, -puutoksen ja -liikasaanninrajat (Vitamin D: Elsevier´s Drug Information 2024, Vitamin D: National Institutes of Health 2023, Ruokavirasto 2024).

3.2 Genetiikka

Eri suuruinen D-vitamiinin saanti voi olla teoriassa hyödyllisempää eri geneettisillä ryhmillä ja eri diabetes tyyppien kehittymisen suhteen. D-vitamiinireseptorilla on havaittu olevan lukuisia alatyyppejä (Takiishi ym. 2010). Meta-analyysissä havaittiin 55:n eri yhden emäksen monimuotoisuuden (SNP) vaikuttavan D-vitamiini sensitiivisyyteen (mitattuna kalsidioli/kalsitrioli suhtena tai 50:n eri ei-luustoperäisen sairauden kehittymisenä) (Jolliffe ym. 2015). Sulforafaani (mitä on par-sakaalissa) ja kurkumiini lisäävät D-vitamiinireseptorin aktiivisuutta epigeneettisesti, ja ovat olleet kymmenien syöpätutkimusten kohteena (Apprato ym. 2020). Epigeneettisiä modulaattoreita

kuten aiemmin kiellettyä verenpainelääkettä hydralatsiia, joka on DNA metyyli transferaasin inhibiittori, on tutkittu 2-tyyppin diabeteksen hoidossa (Wu ym. 2023). Diabeteksen hoidossa epigeenettiset modulaattorit voisivat toimia esimerkiksi säätelemällä D-vitamiinireseptorin aktiivisuutta, mutta kohdespesifiisyys on ongelma, jonka vuoksi ne ovat lähinnä käytössä vain syöpähoitossa (Patnaik ym. 2023).

Kalsidiolin aktiiviseksi kalsitrioliksi metaboloiva munuaisten CYP27B1 voi menettää toimintaansa metyloityessä, jolloin kalsitriolin pitoisuus veressä vähenee (Jones ja Prosser 2011). Liikunta vaikuttaa lisäten tai laskien metyloitumista riippuen geenistä ja siitä onko liikunta aerobista vai anaerobista (Vasileva ym. 2024). Näyttö on liian vähäistä, että genetiikkaa voisi hyödyntää turvallisen D-vitamiinin saantisuosituksen ylärajan kanssa (Turck 2023).

3.2.1 D-vitamiinireseptorin geenin polymorphia

Tulokset SNP FokI rs2228570:n vaikutuksesta diabetekseen ovat epäselviä (Alzaim ym. 2024, Moura ym. 2024), mutta parkinsonin tautiin sillä on todettu vahva yhteys (Agliardi ym. 2021). D-vitamiinireseptori geeni sijaitsee paikalla 12q13.11 eli 12 kromosomissa 12 pitkän käden alueella 13.11. (Triantos ym. 2018). Meta-analyysin mukaan 4 tunnettua polymorphiaa (taulukko 1) olisivat merkityksettömiä 2-tyyppin diabeteksen kannalta ja monissa tutkimuksissa löydetyt tilastollisesti merkittävät löydökset voivat johtua esimerkiksi jostakin harhasta eivätkä olisi aitoja assosiaatioita (Yao ym. 2021). Yao ym. meta-analyysin tutkimuksien puutteita olivat osissa tutkimuksien otoksien pienuus sekä kovariaattien kuten ikä ja sukupuoli puuttuminen. Myös se, että "mixed model" tilastoanalyysiä ei käytetty geenien ja ympäristötekijöiden välillä. Kaikkiaan D-vitamiinireseptorin polymorfioita on identifioitu yli 25 kappaletta.

Taulukko 1. Neljä tunnettua polymorphiaa diabeteksen suhteen (Yao ym. 2021)

Geeni	Fok1	Bsm1	Apa1	Taq1
rsID numero	rs2228570	rs1544410	rs7975232	rs731236

3.2.2 Geenit ja P-D-25

DHCR7(7-dehydrokolesteroli-delta-7-reduktaasin)-geeni valmistaa entsyymien, joka valmistaa kolestrolia 7-DHC:sta (dehydrokolesteroli) (kuva 1). P-D-25-arvon on havaittu laskevan 8,4 nmol/l enimmillään P-D-25-arvoa laskevan alleeliparin ollessa homotsygoottina sekä DHCR7 että CYP2R1:n geneeissä (Ahn ym. 2010, Afzal ym. 2014). Tulos saatiin laskemalla alleelipisteitys sen perusteella, onko henkilöllä homo- vai heterotsygootti alleelipari näistä kahdesta geenistä (Afzal ym. 2014). Kuolleisuus per alleelipiste kasvoi tilastollisesti merkittävästi ($P=0,03$, OR 1,02(1,00–1,03)). Korkeampaan P-D-25 pitoisuuteen johtavat DHCR7:n geenimuodot ovat yleisempi Euroopassa 72 % ja Pohjois-Aasiassa 41 % kuin muualla maailmassa (Kuan ym. 2013).

3.2.3 Suurten D-vitamiiniannosten käyttö sairauksien hoidossa

D-vitamiiniresistenssin spekuloidaan aiheutuvan ei-perinnöllisesti patogeneistä, raskasmetalleista tai kortisonista, jotka muun muassa toimisivat osittaisantagonistina D-vitamiinireseptorille (Lemke 2021). D-vitamiinireseptorin on todettu inhiboituvan erinäisten bakteerien, kuten *Legionella* ja *Yersinia*, läsnä ollessa caspase-3 proteaasin johdosta *in vitro* (Malloy ja Feldman 2009). Parathormonin plasman pitoisuuden laskun on havaittu korreloivan D-vitamiinireseptori resistenssin kanssa (Lemke 2021). Henkilöt voidaan jakaa 36:n eri tekijän perusteella matalasti, keskinkertaisesti ja voimakkaasti D-vitamiinilisään reagoiviksi (Carlberg 2016). Tekijät koostuivat geenien aktiivisuuden (kuten NINJ1 ja CD14) ja muun muassa plasman parathormonin muutoksesta suhteessa D-vitamiinilisään alkutilanteen ja 5 kuukauden välillä (Saksa 2015, Carlberg 2016). Carlberg ehdottaa, että matalasti D-vitamiinilisään reagoivat voisivat hyötyä korkeammasta P-D-25 tasosta. Vaikkakin D-vitamiinireseptorin mekanismit ja tutkimusdata ovat epäselviä käyttävät yksittäiset lääkärit suuria D-vitamiinilisiä muun muassa autoimmuunisairauksia sairastavilla (Bouillon ja Carmeliet 2018, Lemke 2021, Beltran 2023) perustaen teoriaan D-vitamiinireseptoriresistenssin ja polymorfoiden korrelaatiosta erinäisiin sairauksiin (Lemke 2021, Coimbra-

protocol 2017). Hoito on onnistunut heidän oman esitetyn datansa mukaan turvallisesti (Coimbraprotocol 2017, Lemke 2021, Beltran 2023). Tapaustutkimuksissa käytettiin 5 tai 15 mikrogramman annosta päivässä per painokilo (1250 mikrogrammaa päivässä) ja lukuisia muita ravintolisiä sekä ravintorajoitteita (Lemke 2021).

Kaikki suuriannos D-vitamiinihoitoja tarjoavat tohtorit eivät ole lääketieteen tohtoreita, mutta saattavat seurata suuri annoshoitoja tekevien lääkäreiden suosituksia kuten LGS Protocol tai Coimbra protocol ja perustaa väitteensä luonnollisesta D-vitamiinitasosta, joka Afrikan leveyspiirillä eläneillä aikaisilla *homo sapiens*-lajin edustajilla oli (Bouillon ja Carmeliet 2018). Kuitenkin erinäisissä tilanteissa, kuten jos henkilöllä on P-D-25-arvo alle 25 nmol/l tai luustohauraus riski on perusteltua käyttää suurempia latausannoksia tai UVB-hoitoa (Bouillon ja Carmeliet 2018, Williams 2022, How and when to take colecalciferol: NHS 2023, Vitamin D Management in Adults: NHS 2024), ja jatkaa saantisuositusta suuremmalla ylläpitoannoksella (ainakin Yhdistyneiden kuningaskuntien ohjeistuksen mukaan) (How and when to take colecalciferol: NHS 2023).

P-D-25-arvojen nostaminen onnistui suurilla annoksilla tyydyttävästi 150 osallistujan kokeessa, jossa kaikkien osallistujien P-D-25 oli 12,5–50 nmol/l välillä (keskimäärin noin 35 nmol/l) (Schleck ym. 2015). Toisessa ryhmässä annos oli tuplasti suurempi kuin ensimmäisessä ja kolmannessa triplasti suurempi kuin ensimmäisessä. Ryhmässä 3 annettiin 5000 µg (178 µg/päivä) kerta-annos, ja neljän sekä kahdeksan viikon päästä 2500 µg kerta-annos. 12 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta P-D-25 keskiarvo oli 84,45 nmol/l (SD 19 nmol/l) suurimman ja pienimmän P-D-25-arvon olleen 35 ja 150 nmol/l välillä. Ryhmäkoko oli 50 henkeä. Huolimatta korkeista P-D-25 lukemista kalsiumtaso ei vaihdellut ryhmien välillä. Osteoporoosin ehkäisyyn ideaalin, yli 75 nmol/l (Osteoporoosi: Käypä hoito suositus 2020) P-D-25-arvon saavutti 64 %:a osallistujista ja yli 50 nmol/l P-D-25-arvon 98 %:a. Päivittäinen D-vitamiinin annostelu nosti P-D-25:n lähes samaan arvoon kuin kuukausittainen 28 päivän kohdalla, 122,0 (annos/kuukausi) ja 130,5 nmol/l (annos/päivä) (Meekins ym. 2014). Kuukausittainen annostelu sen sijaan ei ole tehokas torjumaan

murtumia (Carbonare ym. 2017), kuten ei myöskään ylähengitystieinfektioita (Martineau ym. 2019)

3.3 Toksiset ja ylisuuren P-D-25:n negatiiviset vaikutukset

EFSA (European Food Safety Authority) NDA (Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens) -paneeli suosittelee D-vitamiinin saannin ylärajaksi 100 mikrogrammaa päivässä perustuen asetettuun 2,5-kertoimeen no observed adverse effect limit (NOAEL)-arvon ja ylärajan suhteen (Turck ym. 2023). Kahdessa tutkimuksessa haittavaikutukseton raja eli NOAEL hyperkalsemialle saavutettiin 250 mikrogrammaa päivässä annoksella, terveillä miehillä (Turck ym. 2023).

D-vitamiinin yliannostus voi aiheuttaa hyperkalsemiaa ja lisäksi hyperkalsiuriaa, joka voi johtaa virtsakiviin (Scanlon ym. 1995). Hyperkalsemian riskiä on havaittu useimmissa yli kuukausia kestäneissä tutkimuksissa vasta yli 1250 mikrogrammaa päivässä annoksella (Heather ym. 2011 s. 428–429). Toisaalta 80–100 µg:n päiväannos plaseboon nähden lisäsi hyperkalsemian riskiä vähintään 6 kuukauden aikana käytettynä kaksinkertaisesti, tosin meta-analyysin tutkimuksissa haittavaikutuksista raportointi oli suurelta osin puutteellista (Zittermann ym. 2023). Lisäksi taustalla voi olla oksalaatinsaanti ja muut munuais kivien riskejä lisäävät seikat (Calcium Oxalate Stones: National kidney foundation 2019, Hypercalcemia: Mayo clinic Staff 2024). Sydämen vajaatoiminnan paheneminen havaittiin myös yli 100 nmol/l P-D-25 pitoisuuksilla (Zittermann ym. 2023). Vaikka aiemmin spekuloitu (Scanlon ym. 1995, Sha ym. 2024), puolen miljoonan hengen prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa lievästi suuremman hyperkalsemia riskin D-vitamiinilisää käyttävillä ei havaittu olevan yhteydessä munuaiskiviin eikä ateklosleroosin (Sha ym. 2024). Yli 15 000 µg:n kalsidioli injektiot ovat useissa tapauksissa aiheuttaneet polyuriaa, akuutin haimatulehduksen ja akuutin munuaisvaurion (Joshi 2009, Wani ym. 2016, Raiz ym. 2019). Näillä annoksilla hyperkalsemiasta palautuminen kesti keskimäärin 7 kuukautta sillä kalsidiolin puoliintumisaikojen kehossa arvellaan olevan 62 vuorokautta (Raiz ym. 2019). Pelkästään P-D-25 arvo ei kuitenkaan aina kuvaa toksisuutta tai todista kalsitriolin riittävää määrää, sillä muun muassa CYP27B1

mutaatioissa tai munuaisten vajaatoiminnassa kalsidioli voi olla korkea, vaikka kalsitrioli on matala plasmassa, ja tässä tapauksessa hyperkalsemian riskiä ei ole sillä vain kalsitrioli ja sen analogit vaikuttavat kalsium aineenvaihduntaan (Gasperini ym. 2024). Teoriassa tässä tapauksessa korkea kolekalsiferoli tai kalsidioli ja sen metaboliitit voivat kuitenkin aiheuttaa tuntemattomia muutoksia. Kolekalsiferolilla on joitain funktioita elimistössä (Teixeira 2021). Kalsidioli voi metaboloitua myös CYP11A1-entsyymien vaikutuksesta 20-hydroksi-D-vitamiiniksi (Slominski 2015), jolla on fibriinin aktiivisuutta estäviä vaikutuksia *in vitro* (Slominski 2015) ja se aiheutti sklerodermaa *in vivo* hiirillä (Slominski 2013). 20-hydroksi-D-vitamiini metaboloituu edelleen lukuisiksi metaboliiteiksi, jotka toimivat osittaisagonistina D-vitamiinireseptorille, agonistina aryylihiilivetyreseptorille tai käänteisagonistina retinoic acid-related orphan receptor alfalle ja gammalle (Slominski 2014, Lemke 2021). Ihmissoluilla *in vitro* on 20-hydroksi-D-vitamiinin havaittu inhiboivan solun proliferaatiota (lisääntyminen ja jakautuminen) ja stimuloivan keratosyytin erikoistumista (Zbytek ym. 2008).

Auringosta ei voi saada D-vitamiinin yliannostusta rajoittuneen synteessin vuoksi, mutta ravinnosta saatuna D-vitamiini voi aiheuttaa hyperkalsemian, jolloin kalsium kiteytyy lähes jokaiseen kudokseen (Freese ym. 2021 157–161). D-vitamiinin yliannostus voi olla myös sekundaarinen ja johtua kehon omasta tuotannosta tiloissa kuten sienisairaudet ja tuberkuloosi (Lim ym. 2019). 650 nmol/l ylittävät P-D-25-arvot ovat yhdistetty toksisiin vaikutuksiin pitkäaikaiskäytössä (Heather ym. 2011, s. 428). D-vitamiinin yliannostusta voidaan hoitaa vaikuttamalla veren kalsium arvoihin muun muassa kalsitoniinilla ja kortisonilla (Lim ym. 2019)

3.3.1 Lääkkeiden vaikutus hyperkalsemia riskiin

Useat lääkkeet jo yksinään lisäävät hyperkalsemian riskiä, jonka vuoksi D-vitamiinilisän käytössä tulee olla varovainen (Lecoq ym. 2021). Denosumabin käytön jälkeen on raportoitu hyperkalsemiaa. Tamoksifeenia käyttävillä on raportoitu hyperkalsemiaa hoidon ensimmäisinä viikkoina.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön käyttöön tarkoitettu litium vaikuttaa parathormonin vapautumiseen, jonka kautta voi aiheutua hyperkalsemiaa jopa 8–15 %:lle sen käyttäjistä. Yleisessä käytössä olevien tiatsididiureettien arvioidaan kolminkertaistavan hyperkalsemian riskin. Niiden vaikutus perustuu kalsiumin takaisinimeytymisen kasvuun munuaistiehyeissä. Yhdessä 328 osanottajan tutkimuksessa tiatsididiureetti ja D-vitamiinilisän 100 µg:n päiväannoksen todettiin lisäävän maltillisesti plasman kalsium arvoja (0,2 mg/dl, $P < 0,001$) ja hyperkalsemiaa havaittiin tiatsididiureetti ryhmässä yhdellä, kun vain 100 µg:a päivässä D-vitamiinilisää saaneessa ryhmässä ei kenelläkään (Chandler ym. 2014).

3.3.2 K-vitamiinin mahdollinen suojaava vaikutus toksisuudelta

Teorian mukaan D-vitamiini lisää proteiineja, jotka lopulta aiheuttavat K-vitamiinivarastojen laskua (Masterjohn 2007). Rotta kokeiden perusteella osteokalsiinilla on mahdollisesti diabetesta ja lihavuutta torjuvia vaikutuksia (Karsenty 2014). K-vitamiinia tarvitaan osteokalsiinin karboksylaatioon, jolloin osteokalsiini aktivoituu (Karsenty ja Kousteni 2017). Osteoplasti tarvitsee K-vitamiinia siirtääkseen kalsiumin verestä luuhun. Muun muassa tästä syystä K-vitamiini voi suojata hyperkalsemialta, ja sillä on mahdollisesti myös muita synergisia ominaisuuksia D-vitamiinin kanssa, kuten liian plasman kalsiumin aiheuttamien tukosten ja ateroskleroosin ehkäiseminen ja D-vitamiinivälitteisten proteiinien delta-hydroksylaation kautta muodostuvat vaikutukset (Maresz 2015, Kidd 2020, Khalil ym. 2021). K-vitamiinin suojaava vaikutus haiman betasolujen toimintahäiriöltä voi tapahtua delta-karboksylaation kautta (Lacombe ja Ferron 2024). K-vitamiini delta-karboksyloi Glu-rich domain:a, jolloin se päästää kalsiumia lävitseen, ja täten estää liian korkeaa solun sisäistä kalsiumtasoa, joka on yhteydessä betasolujen toimintahäiriöön. K-vitamiinin saanti on yhteydessä pienempään 2-tyyppin diabeteksen riskiin (Lacombe ja Ferron 2024).

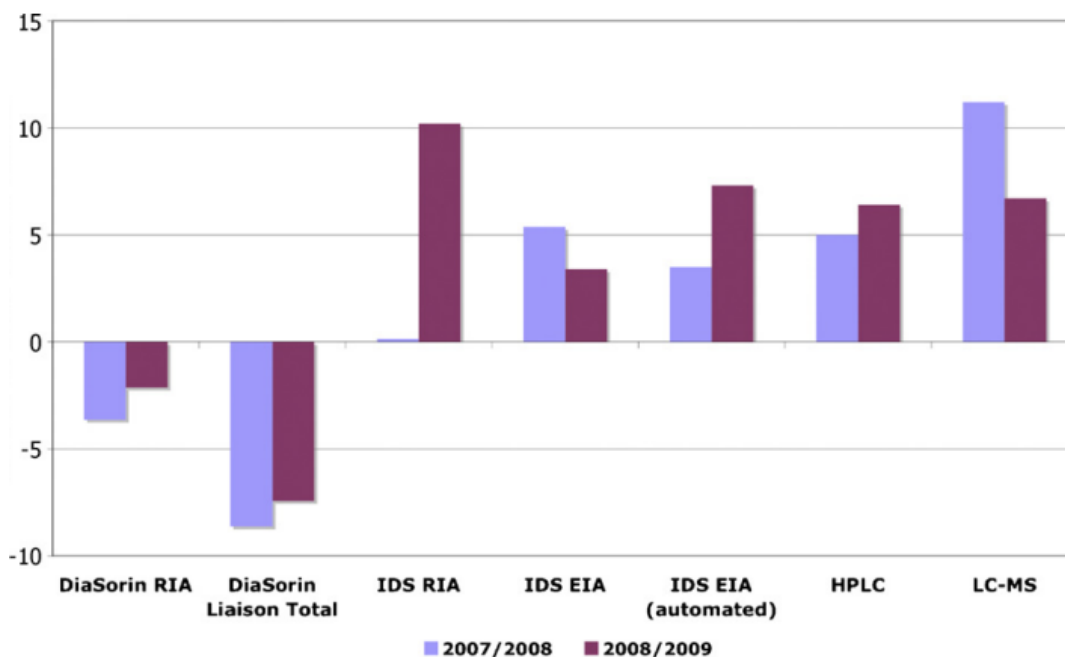
3.4 Plasman kalsidiolipitoisuuden mittaaminen

D-vitamiiniarvon kertova testi laboratoriossa maksoi vuonna 2013 noin 50 euroa (Lee 2013). ICER (The incremental cost-effectiveness ratio)-arvoa voidaan käyttää lääkkeen tai terapian kustannustehokkuuden arviointiin esimerkiksi tarkastellessa uuden lääkkeen korvattavaa myyntihintaa (ICER 2024). QALY(the quality-adjusted life years)-arvoa käyttävä taloudellinen evaluatio ehdottaa, että ICER-arvon ollen 50 000 \$ P-D-25:n testaaminen yli 80-vuotiailla on kannattavaa sen sijaan, että annettaisiin vain D-vitamiinilisää. Tutkimuksessa otettiin muun muassa kaatumiset ja niistä aiheutuneet kulut huomioon (Lee 2013). Yhdistyneiden kuningaskuntien NICE(National Institute for Health and Care Excellence)-ohjeistukset suosittelivat P-D-25-arvojen testaamista muun muassa erinäisiä luun heikkoussairauksia sairastaville ja kaatumariskisille siinä missä Kanadan OHTAC(Ontario Health Technology Advisory Committee)-ohjeistukset suosittelivat vuonna 2015 testaamista lisäksi munuaissairaille sekä lääkkeitä käyttävillä, jotka vaikuttavat D-vitamiinin hyötyosuuteen tai metaboliaan (Borel ym. 2015, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015, Vitamin D Management in Adults: NHS 2024).

DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme) on kansainvälinen vuonna 1989 perustettu organisaatio plasman kalsidioli- ja kalsitrioli-näytteiden tulosten luotettavuuden varmistamiseksi. DEQAS lähettää maailmanlaajuisesti 4 kertaa vuodessa viisi eri näytettä (vuonna 2013 54 eri maahan ja 1200 laboratorioon) (DEQAS 2024). DEQAS:iin osallistuvien laboratorioiden määrä on moninkertaistunut vuoden 1994 ja 2009 välillä. Lisäksi variaatiokerroin on puolittunut tuona aikana (Carter ym. 2010). Variaatiokerroin muodostetaan vertailemalla laboratorioiden tuloksia keskenään.

ALTM eli All-Laboratory Trimmed Mean tarkoittaa DEQAS:ssa mukana olleiden laboratorioiden tulosten keskiarvoa, jota käytettiin ennen vuotta 2013, jolloin kultaista standardia oikean P-D-25-pitoisuuden määrittämiseen ei ollut. Sen huonona puolena on menetelmät, jotka poikkeavat kes-

kiarvosta, ja niiden vuotuinen vaihtelu DEQAS testeissä. Runsaimmin kaikkien menetelmien keskiarvosta poikennut DiaSorin Liaison Total menetelmä on käytössä kolmasosassa laboratorioista (kuva 4). Havaitaan, että ne laboratoriot, jotka ilmoittivat tuloksissaan myös 3-epi-25(OH) D3-pitoisuuden kykenivät antamaan yli puolet tarkempia tuloksia (keskimääräinen poikkeama referenssiin nähden 3,1 nmol/l verrattuna 7,9 nmol/l), ja tämän arvioidaan johtuvat heidän paremmasta kyvystään erottaa tuo D-vitamiinin metaboliitti aktiivisesta muodosta (Wise ym. 2022).

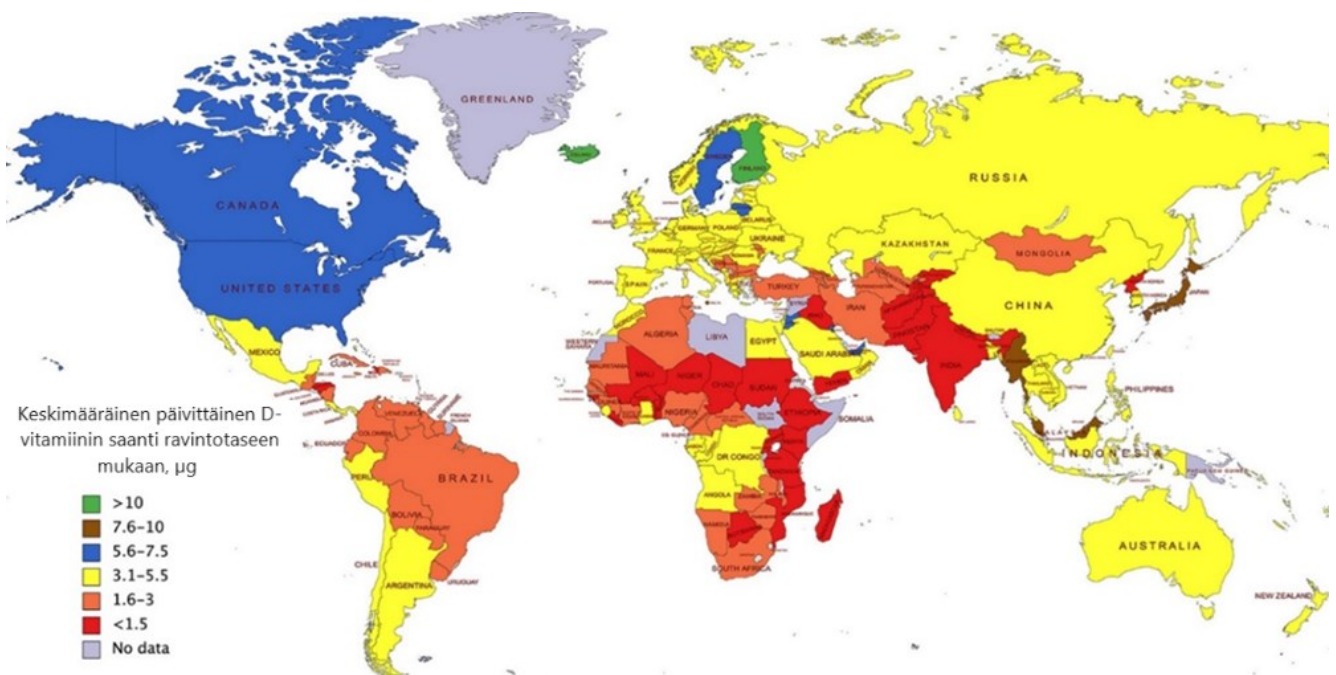


Kuva 4. Eri P-D-25-arvon mittaavien laboriotestimenetelmien prosentuaalinen poikkeama kaikkien laboriotulosten keskiarvosta. (Carter ym. 2010).

VDSP on vuonna 2010 perustettu Vitamin D Standardization Program, jonka tavoitteena on D-vitamiini tulosten yhteneväistäminen (Sempos 2012). Vuodesta 2013 alkaen myös DEQAS on käyttänyt VDSP:n referenssejä ALTM:n sijaan (Wise 2023).

3.5 D-vitamiininsaanti eri maissa ja eri aikoina

Tarkastellessa D-vitamiinilisän vaikutusta tulee huomioida tutkimukseen osallistuneen väestön D-vitamiininsaanti. D-vitamiinia saadaan erityisesti kalasta (Cashman 2021). Erityisesti Saudi-Arabiassa ja osassa sen naapurimaista D-vitamiinin lisääminen ravintoon, kuten maitoon, on jopa puolet D-vitamiininsaannista (kuva 5). Ruotsissa D-vitamiini tulee lähes yksinomaan luontaisista lähteistä. Kuvan data on saatu Food and Agriculture Organisation of the United Nations:n kansallisista ravintotaseista, jotka perustuvat paikallisiin tilastoihin (Thar ym. 2020). Ongelmana ravintotaseen tiedoissa on, että ne perustuvat kuluneen elintarvikkeiden määrään eivätkä siihen, kuinka paljon sitä on itseasiassa nautittu. Ravintotaseissa ei ole huomioitu vitamiinilisiä. Suomessa elintarvikkeisiin on lisätty D-vitamiinia vuodesta 2003 alkaen (Raulio ym. 2017). FINRISK-kyselytutkimuksen mukaan vuonna 2002 P-D-25 keskiarvo oli 46,3 nmol/l, kun taas vuonna 2012 64,9 nmol/l. P-D-25-arvot mitannut laboratorio osallistui DEQAS paneeliin vuodesta 2012 alkaen.



Kuva 5. Arvio D-vitamiinin saannista perustuen maakohtaisiin ravintotaseisiin (Cashman 2021).

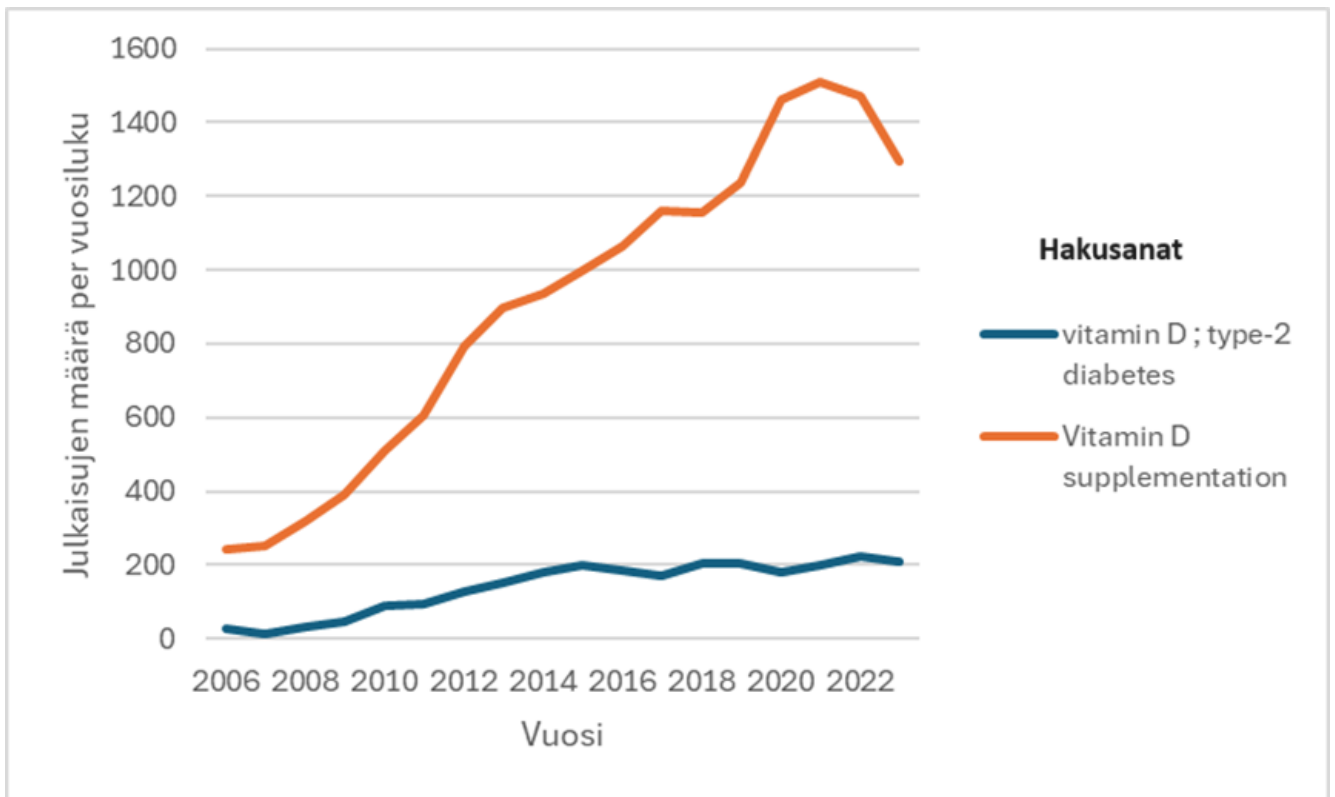
Voidaan arvioida käyttäen FastRT-simulaatiota, että Miamin UVB-säteilyn maissa saavutetaan 10 mikrogramman oraalista D-vitamiinia vastaava annos 12 minuutissa (Fitzpatrickin toiseksi tummimmalla ihotyypillä 5 ja tammikuussa keskipäivällä peittämättömän ihon ollen yksi neljäsosa) (Terushkin ym. 2010). Esimerkiksi kasvojen (3,5 %) ja käsien (5 %) yhteenlaskettu pinta-ala on 8,5 % (Liu ym. 2008). MED (minimal erythemal dose) tarkoittaa sitä UV-säteilyannosta, joka vaaditaan, että iho alkaa punoittaa (Holick ym. 2002). Näin ollen yli 21,25–53,13 mikrogramman D-vitamiiniannosta auringosta ei saavuteta ilman että MED ylittyy (jos paljastetun ihon pinta-ala on 8,5 %). Tämä laskettu sillä periaatteella, että koko vartalon 1 MED vastaa 250–625 mikrogramman oraalista D-vitamiini päiväannosta. D-vitamiinia voi täten olla vaikea saada yksin auringosta riittävästi ilman riskiä, että iho punoittaa usein. Näin ollen voidaan arvioida, että maissa, joissa pukeutuminen on peittävä ja ruuasta ei saada D-vitamiinia voivat ihmisten P-D-25 tasot olla matalat riippumatta siitä sijaitsevatko nämä maat aurinkoisilla alueilla.

Suomessa D-vitamiinia on mahdollista saada auringon UVB-säteilystä vajaa puolet aikaa vuodesta (Freese ym. 2021 157–161). Aurinkovoiteet, joiden suojakerroin on vähintään, SPF-8 (sun protection factor) estivät ihossa D-vitamiinin muodostumisen täysin koko vartalolle annosteltuna, UV-lampulla tehdyissä kokeissa (Neale ym. 2019). Tarkastellessa auringonsäteilyn vaikutusta P-D-25-tasoon havaittiin yhdessä kokeessa aurinkovoiteen huolellisen käytön verrattuna vapaaseen käyttöön laskevan P-D-25-tasoa reilu 10 nmol/l (Young ym. 2019). Suurimassa osassa muista tutkimuksissa ei havaittu aurinkovoiteen P-D-25-tasoa laskevaa vaikutusta (Neale ym. 2019, Passeron ym. 2019). Tosin niissä on käytetty pääasiassa alle 30 SPF suojakertoimia, eikä 30, 50 tai 50+ SPF-arvon voiteita mitä vuonna 2024 pääasiallisesti käytetään. Aurinkovoiteen levittämistä koko vartalolle ei ole valvottu. Lisäksi monissa tutkimuksissa oli tarkasteltu auringonvoiteen käyttäjien ja niitä käyttämättömien P-D-25 eroja, mikä on ongelmallista sillä aurinkovoiteita käyttävät oletetusti oleskelevat enemmän auringossa. Aurinkovoiteiden käytön ja suojaavan vaateuksen käyttö on kasvanut, esimerkiksi Australiassa lineaarisesti 70-luvulta 2010-luvulle saakka (Serna-Higuera ja Harrison 2018). Se on yksi tekijä, joka vaikuttaa väestön P-D-25-arvoihin.

3.5.1 D-vitamiinilisän käyttö ja tutkimuksien suosio

D-vitamiinilisää koskevat julkaisut PubMedissä ovat noin kolminkertaistuneet vuosien 2006 ja 2024 välillä (kuva 6). D-vitamiiniin ja 2-typin diabetekseen liittyviä julkaisuja sen sijaan on alkanut tulemaan vasta viime vuosikymmeninä (kuva 6), ja niiden määrä moninkertaistunut. D-vitamiinilisän käyttö on mahdollisesti kasvanut, koska D-vitamiinia koskevat varsinkin positiiviset tutkimukset ovat saavuttaneet laajan yleisön huomion, ja tutkimusten määrä on lisääntynyt. Yhdysvalloissa 0,2 % käytti yli 100 mikrogramman päiväannosta vuonna 2007 kun taas vuonna 2013 3,2 % (Rooney 2017). Yli 25 mikrogramman annosta käytti 18,2 % vuonna 2013 kun taas vuonna 1999 vain 0,3 %. Korkea suurten D-vitamiiniannosten käyttö vuonna 2013 oli yleisintä valkoisten yli 70-vuotiaiden naisten kesken. Kyseessä oli lähes 40 tuhannen osallistujan kyselylomaketutkimus NHANES. NHANES:ssa havaittiin myös, että D-vitamiinilisän käyttö kasvoi lineaarisesti joka vuosi.

Suomessa puolestaan D-vitamiinilisän käyttö on kasvanut 11 %:sta 41 %:iin vuosien 2000 ja 2011 välillä (Jääskeläinen ym. 2017). Tuona aikana alle 40 nmol/l P-D-25-pitoisuuksia omaavien määrä on laskenut 13 %:ista 0,6 %:iin, minkä arvellaan johtuvan lisäksi vuonna 2003 tulleesta suosituksesta lisätä D-vitamiinia maitotuotteisiin. Vuoden 2000 tutkimuksessa näytteet otettiin 2000 syyskuun ja 2001 maaliskuun välillä ja analysoitiin Diasorin:n radioimmunoassay-menetelmällä ja vuoden 2011 tutkimuksessa näytteet otettiin 2011 elokuun ja joulukuun välillä ja analysoitiin Abbott Laboratories:n chemiluminescence immunoassay-menetelmällä. Vuonna 2011 P-D-25-arvo alle 50 nmol/l oli viidellä prosentilla ja yli 125 nmol/l 12,6 %:lla.



Kuva 6. D-vitamiinilisää sekä D-vitamiinia ja 2-tyypin diabetesta käsittelevät julkaisut (Pubmed-haku).

3.6 Interaktiot ja erityisryhmät

Statiinit saattavat teoriassa pienentää P-D-25-arvoa, sillä D-vitamiini syntetisoidaan samasta lähtöaineesta (7-DHC) kuin kolesteroli (Robien ym. 2013). Myös CYP3A4-entsyymi, jota myös useat statiinit käyttävät voi olla syy interaktioon, sillä se metaboloii kalsitriolia oletettavasti inaktiiviseksi metaboliiteiksi 1,23,25(OH)3D3 ja 1,24,25(OH)3D3 (Deb 2012).

70-vuotiaan iho tuottaa 30 % kolekalsiferolia siitä mitä nuoren iho (Strandberg ja Nykänen 2021). Lisäksi sen synteesi kalsidioliksi ja siitä kalsitrioliksi on vähäisempää. D-vitamiinireseptorien määrä on myös vähäisempi suolistossa.

Ylipainoiset eivät välttämättä hyödy yhtä paljon D-vitamiinilisän käytöstä, jonka vuoksi saattavat tarvita suurempaan D-vitamiiniannosta (Pittas ym. 2023). Tämä saattaa johtua siitä, että CYP2R1-entsyymin toiminta on vähäisempää ylipainoisilla ja siten kalsidiolia syntetisoituu vähemmän, mutta mahdollisesti myös siksi, että tilastollisesti hoikemmilla esidiabeetikoilla on useammin diabeteksen syynä autoimmuunisairaus, jolta D-vitamiini teoriassa suojelee (Jacob ym. kommentti artikkelille: Pittas ym. 2023).

Terveys 2011- ja Maahanmuuttajien terveys- ja hyvinvointi tutkimuksissa havaittiin alle 30 nmol/l P-D-25-arvo 48 %:lla kurdeista, 24 %:lla somaleista, neljällä prosentilla venäläisistä siinä missä yhdellä prosentilla kantasuomalaisista (Adebayo ym. 2020). Yhdysvalloissa havaittiin, että 42 %:lla afroamerikkalaisista tytöistä on alle 45 nmol/l P-D-25-arvo talven lopussa ja 32 %:lla Bostonin sairaalassa työskentelevistä lääkäreistä on alle 50 nmol/l-arvo talven lopussa (Tangpricha ym. 2002). Suomessa vastaavasti alle 50 nmol/l on 21 %:lla talvikuukausina (Jääskeläinen ym. 2017). Kuten kappaleessa 3.6 voi todeta D-vitamiinin saannin oraalisesti, että usein myös auringosta olevan niukkaa Lähi-Idässä ja Afrikassa. Ei ole yllätys, että vuonna 2016 Saudi-Arabiassa on todettu alle 25 nmol/l 31,5 %:lla ja Intiassa alle 50 nmol/l 54 %:lla (naiset) ja 52 %:lla (miehet) (Lips ym. 2021). Pitäneen huomioida, että nämä arvot on saatu sairaalassa. Pohjois-Amerikan ja osan Pohjoismaista lisäksi Saudi-Arabiassa lisätään D-vitamiinia maitoon (Alvi ym. 2016, Itkonen ym. 2018). Tosin pelätään mitä seuraisi siitä, jos D-vitamiinia lisättäisiin vahingossa liikaa (Alvi ym. 2016). Vuonna 1991 todettiin Yhdysvaltain itärannikolla D-vitamiinia maidossa 70-600-kertaisia määriä sen aikaiseen paikalliseen lailliseen rajaan nähden (Blank ym. 1995).

4 D-vitamiinilisän ja P-D-25-arvojen yhteys diabetekseen

Teoriassa D-vitamiinilisän vaikutus 2-typin diabeteksen kehitykseen voisi johtua toissijaisista seikoista kuten unesta ja lihavuudesta tai suorasta vaikutuksesta muun muassa insuliini herkkyyteen ja tulehdukseen (Argano ym. 2023), kun taas 1-typin diabetekseen vaikutus voi tulla enemmänkin immunologisista syistä (Nwosu ym. 2024). *In vitro* sekä rotilla tehdyissä *in vivo* kokeissa

D-vitamiininpuutoksen on havaittu alentavan insuliinisensitiivisyyttä betasoluissa (Mitri ym. 2011). D-vitamiinin lisääminen *in vitro* D-vitamiinipuutteisten rottien haimasolunäytteeseen, gluukoosin läsnä ollessa, lisäsi proinsuliinin synteesiä insuliiniksi (Bourlon ym. 1999). Kalsitrioli lisää proinsuliinin lähetti-RNA:n määrää rotilla (Ozono ym. 1990). Kalsitrioli *in vitro* laskee rotilla solukuolemaa säätelevien MHC (major histocompatibility complex) antigeenien määrää haiman betasoluissa (Hahn 1997). MHC:n geenejä säätelevien alleeli variaatioiden on havaittu olevan yhteydessä MS-tautiin syntymiseen, mutta mahdollisesti myös 1-tyyppin diabeteksen (Hochmeister ym. 2020). Transkriptiotekijät kuten NF-kappaB:n on havaittu lisäävän aineenvaihduntahäiriöitä kuten diabetesta ja ateklosleroosia (Baker ym. 2011). On havaittu hiirissä ja rotissa, että kalsitrioli lisää lähetti-RNA:n stabiiliutta sekä 1-kappa-B-alfan määrää, jonka vuoksi NF-kappa-B translokatoituu huonommin tumassa, joka vähentää sen aktiivisuutta (Cohen-Lahav ym. 2006). Ylipäättänsä TNF-alfa, IL-6 ja IL-1 voivat aiheuttaa haimasolujen toiminnan laskua (Baker ym. 2011). Inflammation ja immunologisten syiden lisäksi kalsitrioli voi vaikuttaa diabeteksen syntyyn genetiikan (Sung ym. 2012) sekä rotilla tehtyjen kokeiden perusteella hypokalsemian ja parahormoonin kautta (Beaulieu ym. 1993, Thomas M ym. 1995, Sung ym. 2012). Kalsitrioli voi estää diabeteksen syntyä myös epigeneettisesti lisäämällä DNA:n demetylaasin määrää (Gasperini ym. 2024), jolloin diabetesta aiheuttavat geenit toimivat aktiivisemmin, sillä ne eivät ole hiljentyneinä hypermetylaation vuoksi (Berridge 2017).

4.1 P-D-25-arvon ja D-vitamiinilisän vaikutus diabetekseen ihmisillä

Meta-analyysin perusteella P-D-25-arvot korreloivat tilastollisesti merkitsevästi paastoverensokerin kanssa ei-diabeetikoilla (korrelaatiokerroin -0,073, 95 % CI = -0,052, -0,093. $p = 0,000$) ja varsinkin diabeetikoilla (korrelaatiokerroin - 0,223, 95 % CI = -0,184, -0,261. $p = 0,000$) (Rafiq ja Jeppe-sen 2017). Toisessa meta-analyysissä todettiin 25 nmol/l suuremman P-D-25-arvon vähentävän 2-tyyppin diabetesriskiä 12 % (riskisuhde: 0,88, 95 % CI: 0,83, 0,94) 28:ssä prospektiivisessä tutki-

muksessa (Mohammadi ym. 2022). FIND-otosta paljolti vastaavalla joukolla (itäsuomalainen, iäkäs) P-D-25-arvon todettiin korreloivat erityisesti rasisussokerikokeen tuloksen kanssa (Hurskainen ym. 2012)

Sen sijaan D-vitamiinilisän vaikutus 2-tyyppin diabeteksen diagnoosin saamisen estoon on epävarmempi ja todennäköisesti pieni (liite 2). Kolmesta esidiabeetikoilla tehdystä kokeesta (Jorde ym. 2016, Pittas ym. 2019, Kawahara ym. 2022) koostettiin meta-analyysi, jossa D-vitamiinilisän havaittiin vähentävän diabeteksen riskiä 15 %:lla (riskisuhde 0,85 (95 % CI, 0,75, 0,96) (Pittas ym. 2023). Pääosin diabetesta sairastamattomilla D-vitamiinilisän vaikutusta diabetekseen ei ole todettu (liite 3).

Insuliiniresistenssiä kuvaavaa HOMA-IR(Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)-arvo lasketaan plasman insuliinin ja glukoosin määrästä (Matthews 2024). Meta-analyyseissä, jotka koostuivat sekalaisesti terveistä, 2-tyyppin diabeetikoista, esidiabeetikoista ja raskausajan diabeetikoista kolmessa kuudessa havaittiin tilastollisesti merkittäviä muutoksia paastosokerissa (0,10-0,3 mmol/l) ja HOMA-IR-arvossa (Seida ym. 2014, Poolsup ym. 2015, Li ym. 2018, Sahebi ym. 2019, Farahmand ym. 2023). Kahdessa muutos sokerihemoglobiinissa (Farahmandin meta-analyysissä -0,20 % (95 % CI, -0,29, -0,11) (Sahebi ym. 2019, Farahmand ym. 2023). Meta-analyyseissa havaittiin heterogeenisyyttä (Farahmand ym. 2023), D-vitamiiniannoksia ei ilmoitettu (Sahebi ym. 2019) tai P-D-25-arvoa ei ilmoitettu (Seida ym. 2014). Farahmandin ym. meta-analyysissä D-vitamiinilisän on todettu alentavan paastosokeria erityisesti ylipainoisilla, D-vitamiinin puutoksesta kärsivillä ja aasialaisilla (Farahmand ym. 2023). Toisaalta on havaittu, että ylipainoiset eivät hyödy yhtä paljon vastaavasta D-vitamiinilisästä kuin normaalipainoiset (Pittas ym. 2023). Sen sijaan suoraan D-vitamiinireseptoriin vaikuttavat analogit eivät ole riippuvaisia CYP2R1-entsyymi (lihavuus vaikuttaa entsyymien aktiivisuuteen) riippuvaisia (Jacob ym. kommentti artikkelille: Pittas ym. 2023). Kokeessa, jossa käytettiin eldekalsitolia (kuva 1), esti se dia-

beteksen kehittymistä esidiabeetikoilla yhtä hyvin kuin normaalipainoisilla. Eldekalsitoli on Japanissa käytettävä D-vitamiinianalogi. Eldekalsitolia vastaava kalsitrioli (kuva 1) analogi Suomen markkinoilla on alfa-kalsidoli (Etalpa: Valmisteyhteenveto 2021).

4.2 D-vitamiinilisän mahdollinen epäsuora vaikutus 2-tyyppin diabetekseen

Diabeteslääkkeiden käyttöön on voinut epäsuorasti vaikuttaa murtumariskin kasvu ryhmällä, jolla D-vitamiini annos oli pienempi, siten että murtuman jälkeen fyysinen aktiivisuus pienenee. Keski-ikältään yli 70-vuotiailla laitoshoidossa olevilla tehdyssä meta-analyysissä D-vitamiinilisä alensi kaatumisia riskitulosuhde (OR) 0,89 95 % 0,64, 0,92 (Bischoff-Ferrari ym. 2012). Toisaalta yli 72-vuotiailla, joilla P-D-25-keskiarvo oli 72,5 nmol/l ei havaittu merkittävää eroa kaatumisien suhteen muuta kuin D-vitamiinipuutoksia erikseen tarkasteltuna (Appel ym. 2020).

D-vitamiinilisän unenlaatua parantavaa vaikutusta Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI)-kyselylomakella tutkittuna ehdottaa kaksi meta-analyysiä (Abboud 2022, Mirzaei-Azandaryani ym. 2022). D-vitamiinin vaikutus unta parantavasti voi johtua siitä, että se säätelee melatoniinia ja serotoniinin määrää (Mirzaei-Azandaryani ym. 2022). PSQI mittaa muun muassa unen subjektiivista laatua, nukahtamisen kestoa, uniaikaa ja liian aikaista heräämistä. Nämä olivat myös kriteereinä meta-analyysissä, jossa diabeteksen riskitekijän ylipainon riskisuhde huonoon unenlaatuun oli 2,99 (95 % CI: 2,42, 3,72) (Anothaisintawee ym. 2015). Toisessa meta-analyysissä havaittiin unen laadun ja määrän korreloivan diabetesriskin kanssa erityisesti niillä, joilla on vaikeuksia yläläpitää unta (riskisuhde 1,84, 95 % CI: 1,39, 2,43. P= < 0,0001) (Cappuccio ym. 2010).

D-vitamiinilisän epäsuoravaikutus 2-tyyppin diabeteksen kehittymiseen voi mahdollisesti tulla D-vitamiinipuutoksen lisäämän skitsofrenian riskin vuoksi (Cui ym. 2020), sillä skitsofrenian lääkitys voi lihottaa (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2024). Meta-analyysissä, jossa pääosan osanottajien P-D-25-arvot olivat hyvät D-vitamiinilisän ei havaittu vähentävän masennusta (Gowda ym. 2015). Laihdutusta käsittelevissä tutkimuksissa havaittiin painon pudotuksen laskevan P-D-

25-arvoa, tosin ei annosriippuvaisesti (Mallard ym. 2016). Meta-analyysi koosti datan 12:sta satunnaistetusti kontrolloiduissa tutkimuksessa, jossa D-vitamiinilisän ei havaittu vaikuttavan rasvaprosenttiin, rasvamassaan tai BMI-arvoon tilastollisesti merkitsevästi (Pathak ym. 2014). Autoimmuunisairaus, kuten kilpirauhashäiriöt ja Addisonin tauti, voivat myös luoda tarpeen insuliinihoidolle (Insuliininpuutosdiabetes: Käypä hoito- suositus 2022).

5 Tutkielman tavoitteet

Aikaisemmin D-vitamiinilisän 2-tyypin diabetesta estävä vaikutus on mitattu pääosin päätetapahtumien kuten sokeriaineenvaihdunnan muutoksin ja tutkimalla vaikutuksia diabeteksen ilmaantumiseen. Uutena päätetapahtumana päädyttiin siten tarkastelemaan diabeteslääkityksen voimakkuutta gradienttiasteikolla.

Päätavoite

- Tutkielmassa pyritään selvittämään, että aiheuttaako D-vitamiinilisä muutoksia diabeteslääkityksen voimakkuuden suhteen itäsuomalaisilla 60-vuotta miehillä ja 65-vuotta täyttäneillä naisilla.

Hypoteesinä on, että D-vitamiinilisän vähentää diabeteslääkityksen voimakkuutta

Alatavoitteet

- Saantisuosituksen vaikuttavien tekijöiden analysointi
- D-vitamiinilisän turvallisen ja rationaalisen käyttöä tukevien asioiden pohdinta

6 Aineisto ja menetelmät

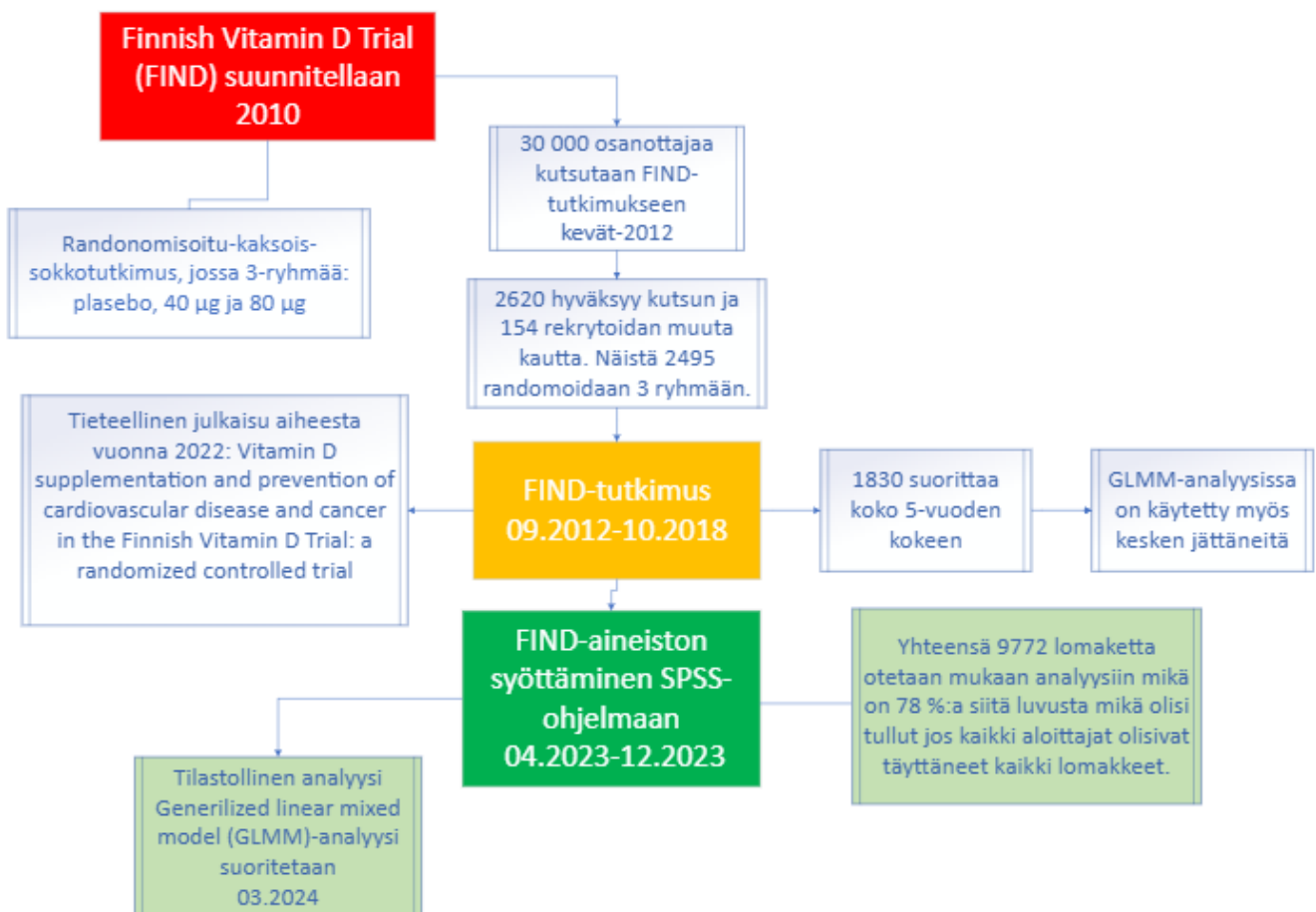
Aineistona käytettiin viisivuotisen FIND-tutkimuksen vastauksia tutkittavien diabeteslääkityksestä (kuva 7) (Virtanen ym. 2022). Mukaan analyysiin otettiin FIND-tutkimuksen kaikkiaan 9772 vastauslomaketta, jotka oli lähetetty viitenä eri ajanhetkenä: alkuhetki sekä 1-, 2-, 3- ja 5-vuoden kulluttua alkuhetkestä. Lomakkeet lähetettiin syyskuun 2012 ja lokakuun 2018 välillä. Kyseessä oli kaksoissokkotutkimus, jossa tutkittavat alaotoksessa ja posti- tai sähköistä lomaketta käyttävä etäryhmä jaettiin sukupuolen perusteella kolmeen ryhmään, siten että kumpaakin sukupuolta oli tasaisesti jokaisessa ryhmässä. Jakaminen tehtiin satunnaislukugeneraattorilla ulkopuolisen tilastotieteilijän toimesta. Ryhmät saivat Galena Pharma Ltd:n valmistamia tutkimusvalmisteita identtisissä paketeissa sisältäen, joko 0-, 40- tai 80 mikrogrammaa D-vitamiinia. Tutkimusvalmisteet lähetettiin postitse tai annettiin alaotosryhmälle heidän tutkimuskäynnillään. Viimeisessä lomakkeessa kysyttiin, että kuinka usein olet ottanut tutkimusvalmisteen. Kaksoissokkoutus säilytettiin koko tutkimuksen ajan.

Alun perin voimalaskelmiin perustuen haluttiin 3000 per sukupuoli per ryhmä (yhteensä 18000 osallistujaa), mutta rekrytoinnista huolimatta ei saatu kuin 2495 osallistujaa yhteensä. FIND-tutkimukselle suunniteltiin yli 80 %:n tilastollinen voima tunnistamaan 25 % ero syöpä- ja sydänverisuoni-tapahtumien ilmaantumisellem 80 mikrogramman päiväannosta käyttäneen ja plasebo-ryhmän välillä (Virtanen ym. 2022).

Tutkittavat kutsuttiin kirjeitse ja 154 rekrytointiin muun muassa sanomalehtimainoksella. Tutkimuskutsun hyväksyi 2620 ja satunnaistamiseen osallistui 2495 tutkittavaa (551 alaotoksessa) (taulukko 2). Näistä tutkittavista 33,1 % käytti lisäksi omaa D-vitamiinilisää. Plasebo-ryhmästä 3230 lomaketta (taulukko 3), 40 mikrogrammanryhmästä 3291 lomaketta (taulukko 3) ja 80 mikrogrammanryhmästä 3251 lomaketta (taulukko 3) otettiin mukaan tilastolliseen analyysiin koskien D-vitamiinilisän vaikutusta diabeteslääkkeiden käyttöön. FIND-tutkimuksen sisäänottokriteereinä oli: 60-vuotta täyttänyt mies tai 65-vuotta täyttänyt menopaussivaiheen ylittänyt nainen, ei sairastanut syöpää (lukuun ottamatta ei-melanoomallisia ihosyöpiä), ei saanut sydäninfarktia,

aivohalvausta, TIA-kohtausta (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö-kohtaus) tai sairasta angina pectorista tai joutunut sepelvaltimon ohitusleikkaukseen tai koronaariangioplastiaan.

Poissulkukriteereinä olivat: Käyttää enemmän kuin 20 mikrogrammaa D-vitamiinia tai kalsiumia enemmän kuin 1200 mg päivässä ja ei suostu käyttämään vähemmän, munuaiskivet, munuaisten vajaatoiminta tai dialyysi, hyperkalsemia, vakava maksasairaus (maksakirroosi), hypoparatyreoosi, hyperparatyreoosi, sarkoidoosi tai muu granulomatoottinen tulehdussairaus, kuten aktiivinen kuten aktiivinen krooninen tuberkuloosi tai Wegenerin granulomatoosi.



Kuva 7. Vuokaavio FIND-tutkimuksen ja sen käytön eri vaiheista. Vuokaaviosta vihreä osio on missä kirjoittaja on ollut mukana.

6.1 Aineiston läpikäynti

Lomakkeissa esitettiin kysymykset: Oletteko käyttänyt lääkkeitä sairauden hoitoon viimeisen 12 kuukauden aikana? Mitä lääkärin määräämiä lääkkeitä olette käyttänyt säännöllisesti (vähintään yhden kuukauden ajan) viimeisen 12 kuukauden sisällä? Tämän Pro gradun kirjoittaja kirjasi lisäksi FIND-lomakkeissa ilmoitetut sairaudet.

Aineistosta (lomakkeet ja sähköiset lomakkeet) kirjattiin tutkittavien ilmoittamat lääkkeet SPSS tilasto-ohjelmaan ATC-koodein vuoden 2023 aikana (kuva 7). ATC-koodien tekoon käytettiin Fimean ATC-luokitusta vuodelta 2018 (Voipio 2018). Lomakkeet mihin ei oltu kirjattu mitään lääkkeitä merkittiin SPSS-ohjelmaan koodilla "n", kun taas epämääräiset ja tarkastettavat koodilla "n!". SPSS-syntaksia käytettiin ajan säästämiseksi. SPSS loi automaattisesti ATC-koodin lääkkeen lyhenteen perusteella. Syntaksissa käytettiin kolmea ensimmäistä kirjainta vaikuttavasta aineesta, esimerkiksi mel (melatoniini) tai tunnetuinta valmistenimeä, esimerkiksi Tamsumin. Jos lääke oli määrätty ei valmisteyhteenvedon mukaiseen käyttöön, laitettiin siitä merkintä, jotta sitä ei huomioitaisi väärän sairauden hoitoon. Pieniä kirjoitusvirheitä sisältävät vastaukset, kuten esimerkiksi vorsika (Forxiga oikea nimi) huomioitiin, annoksen täsmätessä. Thyroxin-annos oli pääosin ilmoitettu epärealistisena vahvuutena, milligrammoina, mutta korjattu mikrogrammoiksi. Muutamia kymmeniä kertoja lomakkeissa oli ilmoitettu myös lääke, jota ei ole enää markkinoilla, mutta ne otettiin mukaan, mikäli vahvuudessa ja indikaatiossa ei ollut epäselvyyksiä, sillä lääkkeiden vaikuttava aine löytyi erinäisistä tietokannoista. Usein oli kirjattu vain se minkä tyyppinen lääke oli käytössä, esimerkiksi verenpainelääke. Annosmäärien ja vahvuuksien ilmoittamisessa oli jatkuvasti epäselvyyksiä, jonka vuoksi täysin yhtenäistä tulkintaa niistä ei voinut tehdä. Kuitenkin ensimmäisten kymmenien lomakkeiden jälkeen, kun tuli selväksi yleisimmät epäselvyydet ja vastaustavat, kirjasin ylös Word-dokumenttiin sen miten eri annoksia tulkita yhteneväisesti ja katsoin myös menneet epäselvyydet läpi.

6.2 Eettiset luvat ja tietosuojakysymykset

FIND-tutkimus suoritettiin Maailman Lääkäriliiton yleiskokouksen Helsingin julistuksen mukaan (Virtanen ym. 2022). Hyväksyntä tutkimukselle haettiin Pohjois-Savon hyvinvointialueen alueellinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunnasta (lupa: #30/2010) ja terveyden ja hyvinvoinnin laitokselta. Kaikki osanottajat allekirjoittivat tietoon perustuvan suostumuksen ja saivat lopettaa tutkimuksen missä vaiheessa tahansa ilman selitystä.

6.3 Tilastollinen analyysi

Kruskal-Wallis H testiä käytettiin tutkittaessa ryhmien alkutilanteen diabeteslääkityksen voimakkuuden eroa. Ryhmien plasebo, 40 µg/päivä ja 80 µg/päivä päätetapahtumaa eli diabeteslääkityksen voimakkuus saatiin gradienttiasteikolla, jossa luvun nolla sai, jos diabeteslääkkeitä ei ole käytössä, luvun 1 jos ei-insuliiniperäinen diabeteslääke (kaikki ATC-koodi A10B alkuiset) on käytössä, luvun 2 jos insuliini (kaikki ATC-koodi A10A alkuiset) on käytössä ja luvun 3 jos insuliinin lisäksi ei-insuliiniperäinen diabeteslääke on käytössä (Liite 1).

Tilastollinen analyysi tehtiin generalized linear mixed mode-analyysillä (GLMM) käyttäen IBM SPSS versiota 28. Analyyseissä vastemuuttujassa käytettiin Poissonin jakaumaa. Päätetapahtuman arvojen keskiarvoa vertailtiin ryhmien välillä. P-arvoa 0,05 käytettiin tilastollisesti merkitsevän tuloksen rajana. Kovariaateiksi valittiin ikä ja sukupuoli sillä ne vaikuttavat oletetusti 2-tyyppin diabeteksen lääkkityksen voimakkuuteen diabeteksen asteen ja hoitomyönteisyyteen vuoksi. GLMM-analyysi ottaa huomioon alkutilanteen diabeteslääkityksen voimakkuuden erot.

7 Tulokset

Kruskal-Wallis H testi havaitsi, että ryhmien plasebo, 40 µg/päivä ja 80 µg/päivä välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa alkutilanteen diabeteslääkityksen suhteen ($p = 0,119$) eikä kovariattien suhteen. Mikä tahansa diabeteslääke oli ilmoitettu 9,0 %:ssa alkutilanteen lomakkeista, vain ei-insuliiniperäinen lääke 7,5 %:ssa, vain insuliini 0,8 %:ssa ja insuliini ja ei-insuliiniperäinen lääke 0,7 %:ssa. Viidennen vuoden kyselyn kohdalla 74,8 % ilmoitti, että oli ottanut kaikki tutkimusvalmisteet ja 95,3 % ottaneensa yli 80 % tutkimusvalmisteista. Ryhmien välillä valmisteita otettiin yli 80 %:sti yhtenemäisesti ($p = 0,97$). Lomakkeen täyttämättä jättäneiden määrä kasvoi tutkimuksen edetessä, paitsi 36 ja 60 kuukauden välillä lisääntyntä määrää täyttämättömien lomakkeiden suhteen ei havaittu enää (taulukko 3).

Taulukko 2. FIND-tutkimuksen osallistujat alkutilanteessa.

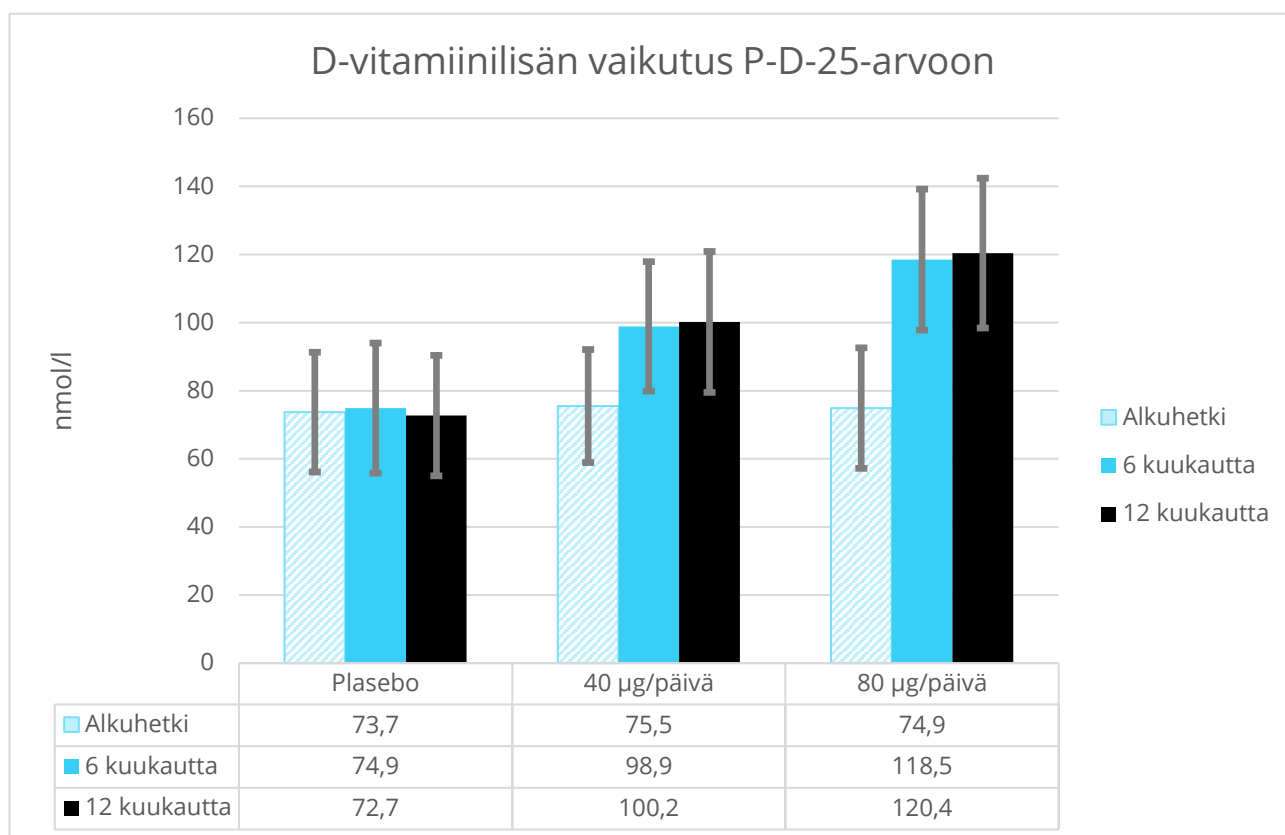
Osallistujat (yhteensä 2490)	Placebo (830 osallistujaa)	40 µg (832 osallistujaa)	80 µg (833 osallistujaa)
Self-rated health good tai excellent (SD)	55,9 % (0,498)	60,3 % (0,490)	61,3 % (0,487)
BMI keskiarvo (SD)	27,2 (4,27)	27,1 (4,26)	26,9 (4,27)
Ikä (SD), vuosina	68,2 (4,51)	68,1 (4,48)	68,3 (4,44)
Sukupuoli mies	55,2 %	58,1 %	58,2 %
Sukupuoli nainen	44,8 %	41,9 %	41,8 %
Tupakoi säännöllisesti	35,4 %	36,5 %	35,3 %
Diabeteslääkkeen voimakkuuden keskiarvo aloitushetkellä (SD)	0,101 (0,370)	0,138 (0,451)	0,096 (0,364)

Taulukko 3. Ryhmien väliset diabeteslääkitys erot ja osallistumattomuus eri ajankohtina (P = plasebo, 1 = 40 µg/päivä ja 2 = 80 µg/päivä)

Diabeteslääkitys	Lähtötilanne	12 kk	24 kk	36 kk	60 kk
P-Ei tai ei tiedossa	760 (92 %)	659 (92 %)	586 (93 %)	484 (95 %)	484 (89 %)
P-Muu kuin insuliini	61 (7,3 %)	47 (6,6 %)	40 (6,3 %)	25 (4,9 %)	51 (9,4 %)
P-Insuliini	4 (0,48 %)	4 (0,56 %)	4 (0,63 %)	1 (0,20 %)	3 (0,55 %)
P-Insuliini + muu lääke	5 (0,60 %)	3 (0,42 %)	3 (0,47 %)	2 (0,39 %)	4 (0,74 %)
P-Ei osallistunut	0	117	197	318	288
1-Ei tai ei tiedossa	744 (89 %)	666 (92 %)	598 (92 %)	508 (93 %)	465 (86 %)
1-Muu kuin insuliini	69 (8,3 %)	42 (5,8 %)	43 (15 %)	30 (5,5 %)	59 (11 %)
1-Insuliini	11 (1,3 %)	5 (0,69 %)	3 (0,46 %)	4 (0,73 %)	5 (0,93 %)
1-Insuliini + muu lääke	8 (0,96 %)	9 (1,2 %)	7 (1,1 %)	4 (0,73 %)	11 (2,0 %)
1-Ei osallistunut	0	110	181	286	292
2-Ei tai ei tiedossa	767 (92 %)	676 (94 %)	607 (94 %)	497 (96 %)	481 (91 %)
2-Muu kuin insuliini	57 (6,8 %)	38 (5,3 %)	33 (5,1 %)	18 (3,5 %)	39 (7,4 %)
2-Insuliini	4 (0,48 %)	2 (0,27 %)	3 (0,46 %)	2 (0,39 %)	5 (0,95 %)
2-Insuliini + muu lääke	5 (0,60 %)	7 (0,98 %)	5 (0,77 %)	2 (0,39 %)	3 (0,57 %)
2-Ei osallistunut	0	110	185	314	305

7.1 Käytetyt P-D-25-arvon mittausmenetelmät

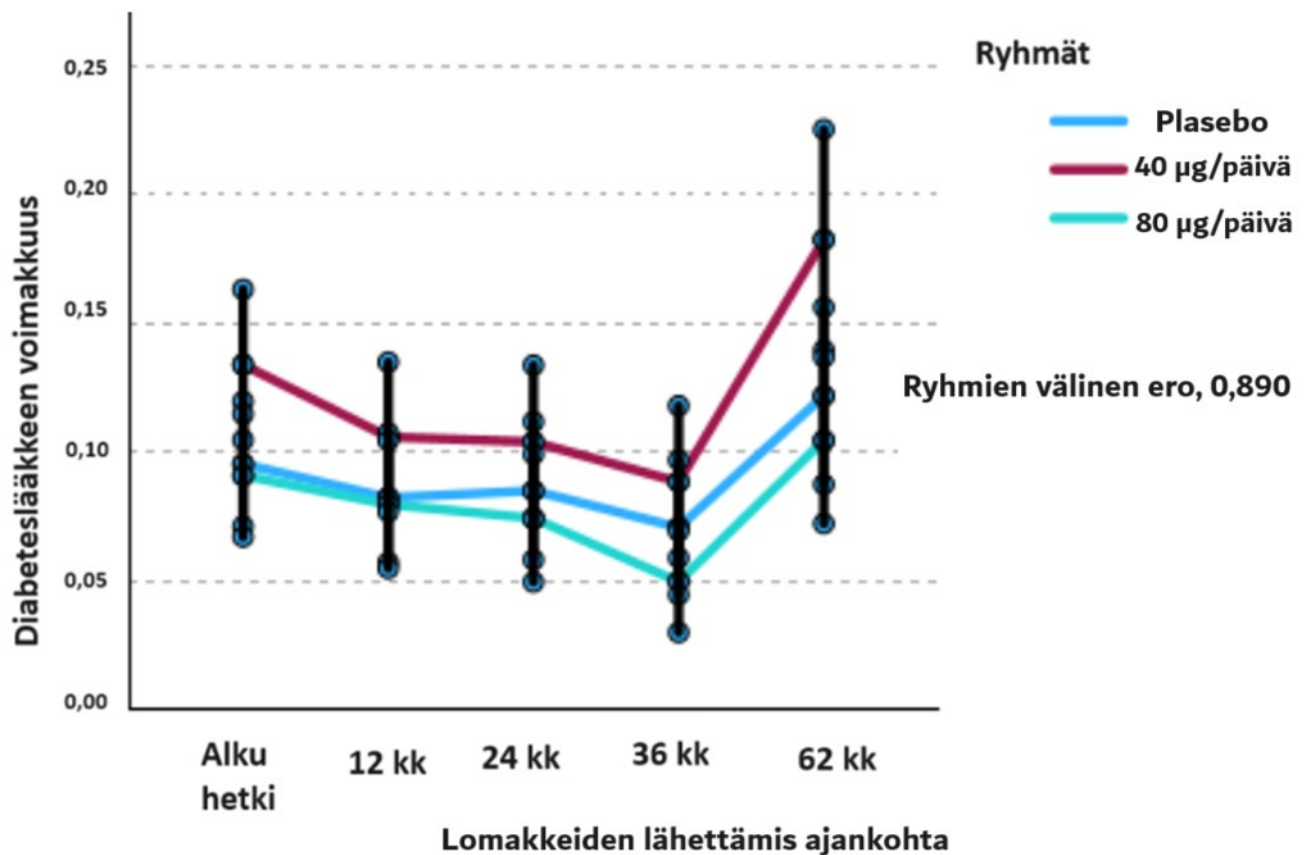
FIND-tutkimuksessa määriteltiin P-D-25 eri ajankohtina HPLC-CEAD(High-performance liquid chromatography and coulometric electrode array detector)-menetelmällä (kuva 8) (Virtanen ym. 2022). DiaSorin, Liaison Total, direct competitive chemiluminescence immunoassay-menetelmää käytettiin toisena mittausmenetelmänä ja tulokset olivat yhteneväisiä.



Kuva 8. HPLC-CEAD-menetelmällä mitatut P-D-25-arvot yksikössä nmol/l. HPLC-CEAD menetelmää käyttänyt laboratorio osallistui DEQAS-ohjelmaan ainakin vuosien 2012–2016 välillä. Otos 503 henkeä (Virtanen ym. 2022).

7.2 Tilastanalyysin tulokset

GLMM-analyysi havaitsi, että iällä ja sukupuolella vakioitu diabeteslääkityksen voimakkuus ei muutu ajan suhteen D-vitamiinilisän vaikutuksesta (kuva 9). Korkean iän ($p < 0,001$ 95 % 0,003, 0,007) ja mies sukupuolen ($p < 0,001$ 95 % 0,043, 0,047) havaittiin korreloivan diabeteslääkkeiden käytön kanssa.



Kuva 9. Diabeteslääkityksen voimakkuutta kuvaavan muuttujan keskiarvo ja 95 %:n luottamusväli eri aikapisteissä kolmessa tutkimusryhmässä

8 Pohdinta

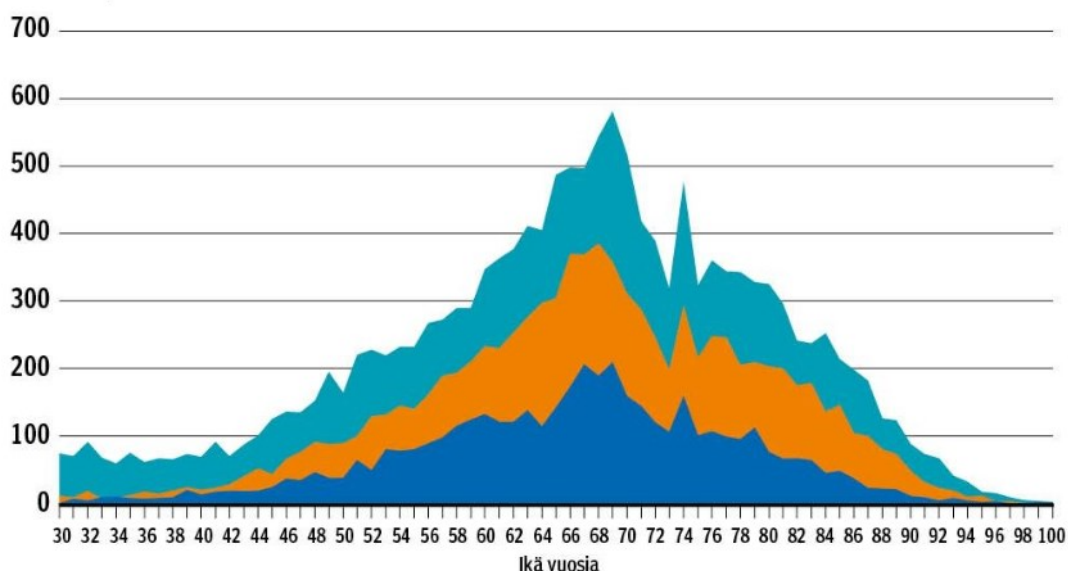
län perusteella voisi olettaa, että FIND-osallistujien P-D-25 olisi matalampi kuin yli 30-vuotiaiden keskiverto P-D-25, joka oli 65 nmol/l vuonna 2011 (Jääskeläinen 2017). FIND-tutkimuksen alaosituksen alkuhetken P-D-25 oli kuitenkin 74,8 nmol/l (Virtanen ym. 2022). Miesten D-vitamiinin keskiarvo alaositusryhmässä oli 70,8 nmol/l kun naisten oli 79,7 nmol/l. FIND-tutkimuksessa havaittiin, että 40 µg:n päiväannos nostaa seerumin pitoisuutta puolen vuoden sisällä 24 nmol/l ja 80 µg:n päiväannos 43,6 nmol/l plaseboon nähden (Virtanen, 2022). Muutos on saman suuntainen kuin 35 tutkimuksesta koostetussa meta-analyysissä (Bresson ym. 2016). Eli 1 mikrogramman suurempi saanti D-vitamiinia oraalisesti lisäsi FIND-tutkimuksessa P-D-25 arvoa keskimäärin

0,545 nmol/l. Havaittiin myös, että matala P-D-25-arvo reagoi D-vitamiinilisään herkemmin (Breson ym. 2016). 2–18-vuotiaista koostetussa meta-analyysissä D-vitamiinilisä tai D-vitamiinin lisääminen ravintoon vaikutti vähäisemmin, 0,28 nmol/l per 1 mikrogramma (Nikooyeh B ym. 2021).

Erikoista on, että diabeteslääkityksen voimakkuus laskee ensin kolmannen vuoden kyselyyn asti, mutta nousee viidentenä vuonna (Kuva 8). Diabeteslääkityksen voimakkuuden lasku on kuitenkin lähes tarkalleen yksi yhteen reseptitiedoista saadun diabeteslääkkeiden käytön kanssa (kuva 10). Keski-Pohjanmaalla on vuonna 2024 (ikäkausiin liittyvät terveystarkastukset 2024). Viiden vuoden kuluttua alkutilanteesta keski-ikä on ollut 73 luokkaa. Epälineaarinen diabeteslääkkeiden voimakkuuden kehittyminen voi johtua siitä, että lomakkeet täyttämättä jättäneet olivat sairaampia. Täyttämättömiä lomakkeita löytyi 36:n ja 60:n kuukauden kohdalla yhtä paljon (taulukko 3).

Diabetespotilaiden käyttämien lääkeryhmien määrä iän mukaan.

Diabetespotilasta



- Käytössä vain yhden lääkeryhmän lääkkeitä
- Käytössä kahden lääkeryhmän lääkkeitä
- Käytössä vähintään kolmen lääkeryhmän lääkkeitä

Kuva 10. Korvattavien diabeteslääkkeiden käyttö vuonna 2015 Kelan reseptitietojärjestelmästä otetun satunnaisotoksen mukaan (Kurko 2018)

Diabeteslääkityksen voimakkuuden kasvun 60 kuukauden kohdalla vastoin ajallista laskevaa trendiä diabeteslääkkeiden suhteen voisi selittää myös diabeteksen hoitosuosituksien päivittyminen tai uusien diabeteslääkkeiden markkinoille tulo. Empagliflotsiini tuli Suomen markkinoille 2014 toukokuussa (Fimea 2024). Sitä oletetusti määrätään lisälääkkeeksi ei pelkästään siksi, että tarvitaan tiukempaa sokeriarvojen kontrollia vaan, koska se parantaa 2-tyyppin diabetespotilaiden ennustetta ja ehkäisee sydäntapahtumia (jos potilaalla on sydäntauti tai merkittävä sydäntautiriski) (Airaksinen 2021). Empagliflotsiinia löydettiin kahdeksasta lomakkeesta ja yksinomaan 5. vuoden lomakkeista. Liraglutidi tuli Suomen markkinoille maaliskuussa 2015 ja semaglutidi vastaavasti toukokuussa 2018 (Fimea 2024). Niiden painoa alentavista ominaisuuksista tiedettiin markkinoille tulon alusta asti (Davies ym. 2015, Ahren ym. 2018), jonka vuoksi niitä voidaan kirjoittaa diabeteksen lisälääkkeeksi, vaikka tiukemmalle sokerimetabolialle ei olisikaan tarvetta. Liraglutidi löydettiin yhdeksästä lomakkeesta, joista kolmessa tapauksessa se oli 5. vuoden lomakkeessa. Osa kyselylomakkeiden vastauksista tuli etsiä vaikuttava aine ulkoisista tietolähteistä, ja sitä ei aina löytynyt. Siten jos eri aikoina on jaksanut selvittää asioita enemmän, on se voinut vaikuttaa SPSS:än kirjattujen lääkkeiden määrään eri ajankohdan lomakkeissa. Yhtenäisempää täyttö tapaa olisi voitu saada siten, että lomakkeita ei olisi käyty aika järjestyksessä vaan vuorotellen eri täyttöajankohtien lomakelaatikoita.

8.1 D-vitamiinilisän tutkimustavat tulevaisuudessa

Syy miksi D-vitamiinilisästä ei ollut hyötyä, voi johtua myös alkutilanteesta korkeista P-D-25-arvoista, jonka vuoksi hyöty saadaan vain osalla tutkittavista. Koska oleelliset tutkimustavat D-vitamiinilisän vaikutuksesta diabetekseen on jo käytetty voisi epätodennäköisimpiä ja vähän tutkittuja tapoja olla hyödyllistä käyttää tulevaisuuden tutkimuksissa: 1. Vain D-vitamiinilisään heikosti reagoivien tutkiminen (Carlberg 2016) 2. K-vitamiinin käyttäminen D-vitamiinilisän kanssa tai matala kalsiumdieetin soveltaminen suuren D-vitamiiniannoksen kanssa hyperkalsemian oireiden ehkäisemiseksi (K-vitamiinin tapauksessa lisäksi synergian löytämiseksi) 3. Tarkasteluun

painon muutoksen, unen laadun, depression ja skitsofrenian sekä edellisten tilojen lääkityksen, sillä ne vaikuttavat painoon. Tällöin voitaisiin tarkastella, että tulevatko D-vitamiinilisän vaikutukset sekundaarisista syistä. Suoran vaikutuksen voisi mahdollisesti havaita tarkastelemalla geenien aktiivisuutta, sillä sokerimetaboliaa on jo tarkasteltu. Jos D-vitamiinilisän hyötyjen vaikutusta haluttaisiin seurata yli viiden vuoden, kuten FIND-tutkimuksessa tehdään syöpä ja sydänverisuonitapahtumien suhteen, voisi sen tehdä kansallisista rekistereistä (Virtanen ym. 2022).

P-D-25 tasot ovat maailmanlaajuisesti nousseet pääosin D-vitamiinin ruokaan lisäämisen vuoksi, mutta myös D-vitamiinilisä, erityisesti vauvoilla, näyttää merkittävää osaa. Ennen 1934 vuotta syntyneet tulevat ajalta, jolloin D-vitamiinilisää ei annettu vauvoille ja sen jälkeen syntyneet saaneet puolestaan D-vitamiinilisää vauvana enemmän kuin 1992 jälkeen syntyneet. Tämä on voinut vaikuttaa tuntemattomien syiden kautta heidän D-vitamiinilisänsä vasteeseen, ja siten myös biologiseen vasteen. Tätä voitaisiin tutkia yksinkertaisesti tutkia eri aikakausilla syntyneitä ihmisiä.

8.2 Hoitomyönteisyys ja sen vaikutus tutkimuksiin

Hoitomyönteisyys tarkoittaa lääkehoidon noudattamista kuten se on määrätty (Saano ja Taam-Ukkonen 2020). Muun muassa koulutustaso on hyvä ottaa huomioon tarkastellessa D-vitamiinilisän ja minkä tahansa lääkityksen tutkimuksia, sillä se voi vaikuttaa hoitomyönteisyyteen. Hypoglykemian pelon lisäksi diabeteslääkkeiden haittavaikutukset voivat pelottaa (Yuksel ja Bektas 2020). Aluekohtaisesti hoitomyönteisyyden lisäksi muut hoitoon vaikuttavat asiat voivat vaihdella. Terveystieteiden toimipistekohtaisesti voidaan toisessa tutkia potilaat hyvin, kun taas toisessa kiireen vuoksi huonommin. Esimerkiksi jos kohonneita verensokeriarvoja ei kontrolloitaisi säännöllisesti voisi olla niin, että lääkityseroja ei havaita suoranaisien vaikutusten takia vaan komplikaatioista. Komplikaatiot voivat johtaa jopa lomakkeita täyttävien epätäydelliseen lomakkeiden täyttöön. Teoriassa sairaampi ihminen ei muista täyttää lääkityskorttiaan niin huolellisesti

tai kovin sairaan ihmisen kortin voi täyttää hoitaja, joka täyttää huolellisemmin kuin tutkittava itse.

Tarkastellessa eri tutkimuksia on oleellista ottaa huomioon maiden väliset erot terveydenhuoltojärjestelmien hoitokäytäntöjen sekä se, paljonko valtio korvaa lääkkeitä ja mikä on lääkkeiden hintataso. Lopulta onko väestöllä varaa lääkkeisiin ja mikä on tietous diabeteksestä ja hoitomyönteisyys. Tutkimuksen toteutus ajankohtaan tulee myös kiinnittää huomiota, sillä esimerkiksi tietoisuus diabetekseen voi kasvaa voimakkaasti kehittyvissä maissa ja köyhyyden vähentyminen voi lisätä hoitoon pääsyä ja mahdollistaa paremman lääkityksen (Shakibazadeh ym. 2011). Diabeteslääkkeiden patenttien raukeamiset parantavat terveyttä ja lisäävät mahdollisesti lääkitystä maissa, joissa valtio maksaa heikosti terveydenhuollon kuluja ja lääkkeitä sekä tulotaso on pieni hoidon kustannuksiin nähden (Mohseni ym. 2020). Kehityssuunta voi tapahtua myös toiseen suuntaan, hoitomyönteisyyteen voi vaikuttaa myös epäusko terveydenhuoltoon ja usko tehoittomiin hoitoihin (Delgado-Lopez ja Corrales-Garcia 2018). Tehottomia hoitoja suosittlevien sosiaalisen median vaikuttajien intressinä on usein omien tuotteiden myyminen tai oma usko ja virheelliset päätelmät, kuten tässä esimerkissä, jossa suuriannos D-vitamiinivalmisteita myyvä kiropraktikko Dr. Berg suosittelee vähintään 250 mikrogramman päiväannosta kaikille (Youtube 2024). Oletettavasti vastaavista syistä, jollain sosiaalisen median alustoilla on reagoitu antamalla lääkäri statuksen vain rekisteröidyille lääkäreillä (BBC 2023).

8.3 Kyselytutkimus ikäihmisillä ja yleisesti

Jotta varsinkin ikäihmisillä tehtävään kyselyyn, jossa on monitulkinnaisia vastauksia saadaan yhtenevät vastaukset, voisi puhelinhaastattelu olla parempi vaihtoehto kuten The 90+ Study:ssä (Paganini-Hill ym. 2012 ja The 90+ Study, 2024). Tällöin voitaisiin havaita myös se, jos osanottaja ei eri ajankohtina ole kykeneväinen toteuttamaan kyselyä, ja mahdollisesti tarvitsee auttajan haastattelun toteuttamiseen. Iäkkäille henkilöille haastattelu on usein palkitsevaa (Hämeen-Anttila ja Katajavuori 2021). Haastattelua voivat vaikeuttaa muun muassa näkö- ja kuulosairaudet.

Lisäksi paperisten lomakekyselyjen työstämiseen menee paljon aikaa ja varastointikuluja. Nykyään kyselylomaketutkimus on mahdollista suorittaa verkkosivulla toimivalla kyselylomakkeella, johon data syötetään siten, että se on suoraan käytettävissä tilastoanalyysi ohjelmassa, kuten SPSS tai Qualtrics (Miller ym. 2020), joista jälkimmäinen sisältää sekä verkkokyselytyökalun että analyysityökalun. Täten voidaan mahdollisesti säästää aikaa sekä vähentää tutkittavien yksityistietojen käsittelyyn kuluva aikaa. Riskejä ovat kuitenkin huonosti toteutettu tietosuoja ja ihmisten mahdollinen epäusko siihen, ettei tietoja varasteta tai ylipäätänsä luottaminen kyselyn aitouteen. Verkkotutkimuksen voi suorittaa edullisesti, esimerkiksi lähetetyllä yleisellä tai yksilöidyllä URL-koodilla tai QR-koodilla (Dillman ym 2014). Kustannukset voivat vaihdella pelkistä verkkosivukustannuksista tuhansien eurojen sovelluskuluihin. Mixed-model eli monenlaisen kontaktointitavan käyttäminen on havaittu Yhdysvalloissa kustannustehokkaaksi.

Kuten tämän gradun tapauksessa, voi olla haastavaa teettää lisätutkimuksia aineistosta, joka ei ole siihen suoraan suunniteltu, sillä kysymyksiä ei ole välttämättä suunniteltu oikein haluttuun tilastomenetelmään ja ryhmien lähtöarvoissa voi olla eroja, mitkä eivät alkuperäistutkimuksessa haitanneet.

8.4 Tutkimuksen tietosuoja ja FIND-aineiston erot väestöön

Erityisesti arkoihin kysymyksiin vastaaminen voi olla peittelevää, jos osallistujalla ei ole tietoa, miten heidän tietojaan käsitellään (Hämeen-Anttila ja Katajavuori 2021). Jos tutkimus tehtäisiin vuoden 2016 jälkeen tulisi laatia EU:n yleinen tietosuoja-asetuksen (GDPR 2016/679) mukainen tietosuojaseloste (Hämeen-Anttila ja Katajavuori 2021). Sen voi julkaista esimerkiksi verkkosivuna. Tietosuojaselosteessa kerrotaan myös, miten henkilötiedot hävitetään ja säilytetään. Jos tutkimus toteutettaisiin niin, että vain yhdellä henkilöllä ja vain tutkimuksen aluksi olisi tieto tutkittavan henkilötiedoista ja vastauksista ja tämän jälkeen henkilötiedot poistettaisiin, voitaisiin mahdollisesti saada rehellisimpiä vastauksia lisäksi, kun tämä pysyttäisiin ilmaisemaan tutkittavalle.

Diabeteslääkityksessä tällä ei todennäköisesti ole juuri merkitystä, mutta esimerkiksi uni-neuroosi-psykoosi –ryhmän lääkkeitä (ATC-koodi N05) raportoitiin FIND-tutkimuksessa käytettäväksi 1,4 % uni- ja 0,7 % psykoosiluokan lääkkeitä 5. vuoden (vuosi 2018) kyselyn kohdalla, kun Pohjois-Savossa vuosina 2006–2015 unilääkkeitä arvioidaan olevan käytössä noin kuudella prosentilla ja psykoosilääkkeitä 3–4 %:lla (Kaleva 2017). Muuna syynä kuin yksityisyydensuojan vuoksi lääkkeen käytöstä ilmoittaminen on voinut olla se, että psykye- ja unilääkkeidenkäyttäjät eivät osallistu tutkimuksiin yhtä todennäköisesti. Vuonna 2012 arviolta 5–6 % käytti diabeteslääkkeitä (Niskanen ja Ilanne-Parikka-1 2019). Kuvasta 10 voidaan karkeasti arvioida, että 68-keski-ikäiset ihmiset käyttävät noin 3 kertaa enemmän diabeteslääkkeitä keskiarvoon verrattuna. Toisaalta vuonna 2017 yli 70-vuotiaista 21 % sairastaa diabetesta (Ilanne-Parikka ja Niskanen 2019). Pieni ero koko väestöön nähden saattaa johtua osaltaan lomakkeiden puutteellisesta täytöstä ja osaltaan siitä, kun Suomessa tavanomaisesti ei saa korvausta tai korkeintaan rahallisesti vähäarvoisen lahjan, osallistuu tutkimuksiin keskiarvoa terveempiä ihmisiä. Olivathan P-D-25 lähtöarvotkin jo varsin korkeat FIND-tutkimuksessa. Tupakojien osuus oli myös huomattomasti suurempi (35 %) kuin saman ikäisellä suomalaisella väestöllä (6–11 %) (THL 2022). Tämä on erikoista sillä tupakan polttaminen lisää D-vitamiinin puutoksen riskiä (Yuan ja Ni 2022), ja FIND-tutkimukseen osallistujilla P-D-25-arvo oli varsin korkea (74 nmol/l).

8.5 Puutokset, vahvuudet ja rajoitteet

Syöpätapahtumien sekä sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisyyn suunniteltu tilastollinen voima ei mahdollisesti ole riittävä tunnistamaan eroa diabeteslääkityksen voimakkuuden suhteen. Kyselylomakkeelle tyypillisiä epämääräisyyksiä esiintyi paljon. Esimerkiksi usein henkilö oli vastannut käyttävänsä yli 6 lääkettä, mutta seuraavan ajankohdan kyselylomakkeessa ei mitään ole merkitty. Osaan oli joku toinen henkilö, kuten hoitaja tehnyt tulosteen siitä mitä lääkkeitä käytössä. Luulen, että lomake on voinut olla osalle raskas täyttää. Koska vastaajakunta oli iäkäs, on mahdollista, että lääkkeitä ei ole eri ajanhetkinä täytetty samanlailla vaan kärjistettynä esi-

merkiksi: ensimmäinen on voitu kirjoittaa pirteänä kahvipöydässä, kun viimeinen taas demen-tian puhjettua. Dementian riski kasvaa iän mukaan ja erityisen jyrkästi ikäihmisillä (Dementia risk factors: Queensland Brain Institute). On vaikea arvioida sitä, kuinka suurta osaa sekoittavat tekijät ovat näytelleet. Insuliiniin voidaan siirtyä yksinomaan senkin takia, että se tulee Suomessa edullisemmaksi ylemmän erityiskorvauksen vuoksi (Kela2 2024). Pelkkä insuliini kun voi maksaa vuodessa vain noin 68 euroa vuodessa, sillä alkuomavastuun, 50 euroa vuosina 2016-2024, jäl-keen jokainen insuliinin toimitus maksaa 4,5 euroa ja Suomessa saa kerralla apteekista noin 3 kuukauden lääkeannoksen (Kela4 2021, Kela3 2023). Ennen vuotta 2016 ei ollut alkuomavastuuta ja lääkkeiden peruskorvaus oli 35 % 40:n sijaan (Suomen infotoimisto 2015). Sen sijaan esimer-kiksi Forxiga-diabeteslääkkeestä joutuu maksamaan yli 200 euroa vuodessa, sillä 98 tabletin pa-ketin hinta ennen 65 prosentin Kela-korvausta toimitusmaksun kanssa on 154,65 euroa. Se, että lomakkeisiin on vastattu epätodenmukaisesti ja että vastauksia on annettu erilaisissa olosuh-teissa lisätä hajontaa ja siten estää merkitseviä tuloksia. Kolmea interventioryhmää ei oltu vaki-oitu diabeteslääkityksien voimakkuuksien mukaan.

Ikäihmiset suurella todennäköisyydellä eivät muista ulkoa kaikkia käyttämiään lääkkeitä, ja voi olla niin, että toinen henkilö hoitaa lääkkeidenjakelun ikäihmiselle. Useissa prosentteissa lomak-keista huomaa, että lääkkeen nimiä ei ole luettu suoraan paketista kirjoitusvirheiden perusteella. Lomakkeiden suuren kysymysmäärän vuoksi on mahdollista, että vastaajat eivät ole selvittäneet kaikkia käyttämiään lääkkeitä. Juuri ajantasaista terveydenhuollosta saatua lääkelistaa ei välttä-mättä ole. Keskimäärin vuonna 1944 syntyneet osallistujat (taulukko 2), eivät oletettavasti useim-miten osaa käyttää vuonna 2010 perustettua Omakantaa (Kanta 2020), mistä voi tarkistaa resep-tilääkeostot. Kysymys lääkityksestä oli 26. ja 27. alkuhetki sekä 2. vuoden lomakkeissa ja 1.-, 3.- ja 5. vuoden lomakkeissa 180. ja 181. kysymys. Kun kysymys oli lomakkeen lopulla niin siihen mahdollisesti vastataan huolimattomammin, ja täten voisi olettaa, että lääkitys voimakkuudessa olisi nähty trendi pienempään suuntaan noina ajankohtina, tosin näin ei ollut.

Tarkastellessa lomakkeen muita kysymyksiä, ei kaikkiin kysymyksiin oltu vastattu ja useissa kymmenissä oli epä johdonmukaisuus, johon kuitenkin pääosin oltu yhteydessä tutkittavaan selvyyden saamiseksi. Kysymyksen ymmärtämättömyyttä havaitsin erityisesti, kun kirjasin ylös kysymyksen sairauksista vastaukset. Osassa lomakkeista oli ilmoitettu sairauksia yli 12 kuukauden takaa, vaikka kysymys kysyin vain viimeisen 12 kuukauden aikana tapahtuneita sairaalahoitoa vaativia sairauksia. FIND-tutkimuksen vahvuutena on, että kaksi ryhmää plasebon lisäksi sallii vertailun annosvasteen suhteen sekä annokset, jotka jakavat 3 eri ryhmää P-D-25 arvon ikkunaan (75-120 nmol/l), joka on lähellä spekuloidun ja osassa tutkimuksissa parhaimman vasteen antaneen optimaalisen P-D-25 arvon ikkunaa (50-125 nmol/l) (Bouillon-1 2011, Bouillon ja Carmeliet 2018, Paakkari 2023, Pittas ym. 2023, Zitterman ym. 2023). Vaikka FIND-otos ei ollutkaan D-vitamiinin positiivisten vaikutusten diabeteksen suhteen ideaali, on tämä tutkimus 2-tyyppin diabeteksen kehittymisestä hyödyllinen eritoten, koska nykyään D-vitamiinilisien käyttö ja vahvuus on kasvanut (Rooney 2017), ja oletettavasti niitä käyttävät jo valmiiksi terveet ja terveystietoiset.

8.6 Saantisuositus ja P-D-25

Kuluttajien nojatesa uutisiin ja tutkimuksiin missä yli puolella olisi P-D-25:n puutos olisi asiasta keskustellessa hyvä tiedostaa, että niissä on käytetty mahdollisesti 75 nmol/l rajaa tai ovat puutteellisia esimerkiksi pienen tai epäedustavan otannan vuoksi (Cashman ym. 2016, Holick 2017, Angeles-agdeppa 2021). Kun 50 nmol/l otetaan puutoksen rajaksi, päästään talvikuukausina vain lähelle puolta puutoksisten osalta (20–40 %) (yhdysovaltalaisten ja suomalaisten suhteen) (Tangpricha ym. 2002, Jääskeläinen ym. 2017). Suomessa alle 50 nmol/l P-D-25-arvo on vain viidellä prosentilla siinä missä yli 125 nmol/l P-D-25-arvo noin puolet useammalla (Jääskeläinen ym. 2017). Suuremmaksi osaksi geenivirheen merkityksen tai matalan P-D-25 arvojen poikkeuksellinen liioittelun takana on kirjoittajan kokemuksen perusteella ollut myytävä D-vitamiinivalmiste, geenitesti tai poikkeuksellista terapiaa tarjoa konsultti. Loppujen lopuksi tulee muistaa ajan vai-

kutus. Ajan edetessä auringosta saatava D-vitamiini on vähentynyt syöpätietoisuuden ja aurinkovoiteen vuoksi, mutta lisäksi mahdollisesti teknologian ja sisätöiden. Lihavuus kasvaa maailmanlaajuisesti mikä vaikuttaneen ainakin P-D-25-arvoihin. FIND-otoksen korkeita P-D-25-arvoja voi selittää se että, erityisesti vanhemmat naiset käyttävät D-vitamiinilisää useammin osteoporoosin ehkäisyyn tai että palkattomiin tutkimuksiin osallistuu keskivertoa terveempiä ihmisiä.

D-vitamiini testien tarkkuuden heikkous ja tasamääräinen kehitys kulku 90-luvulta 2020-luvulle tulee huomioida tarkastellessa vanhoja tutkimuksia, joissa vedotaan eroihin P-D-25-arvoissa ja diabeteksen tai muun tapahtuman suhteen. Vaikka geenitestien ja P-D-25-testin kustannus on vielä tähän päivään mennessä suuri hyötyihin nähden voi niistä olla apua tunnistamaan riskejä henkilölle, joka on valmis maksamaan terveytensä eteen (Moura 2024). Diabeteksen ehkäisyssä kuitenkin varsin selvästi tehokkaampia keinoja ovat liikunta, laihdutus ja alkoholin vähentäminen sekä lievemmin riskiä laskevia tupakoinnin ja punaisen lihan syönnin vähentäminen (2-tyyppin diabetes: Käypä hoito -suositus 2024)

8.7 Vaikuttaminen ja psykologiset vaikutukset

Kasvanut määrä tutkimuksia, joissa on saatu hyöty kohtuu suurilla annoksilla sekä näiden tutkimuksien tunnettavuus ihmisten keskuudessa on tuonut Yhdysvalloissa ja oletettavasti Suomesakin suuria pitoisuuksia sisältävät D-vitamiinilisät nettikauppoihin, apteekkeihin ja marketteihin. Erityisesti suurien annosten 50–100 mikrogrammaa myynti on kasvanut, mutta myös reilusti yli 100 mikrogramman annosten. Tätä edesauttavat internetissä toimivat omia tulkintojaan tekevät ”omavaltaiset terveysgurut”, jotka tekevät poikkeavia ja jopa vaarallisia suosituksia (Delgado-Lopez ja Corrales-Garcia 2018). Terveystieteiden ammattilaisten mielipiteet D-vitamiininpuutteen hoidosta tai erityisryhmien D-vitamiinilisän sopivasta vahvuudesta voivat vaihdella. Saatetaan olla tietämättömiä muista D-vitamiinin puutoksen hoitokeinoista kuin 10/20 mikrogramman ravitsemussuosituksesta tai sitten uskoa varmasti, vaikka näyttö ei ole kaiken suhteen varmaa,

suuriin annoksiin ja niiden oletettujen hyötyjen merkityksiin liikaa. D-vitamiinin turvallisen saanninrajat sekä turvalliset P-D-25 rajat (50 nmol/l-125 nmol/l) ovat kuitenkin varsin laajat (kuva 2). Välttääkseen D-vitamiinin liikkakäyttöä, apteekissa voitaisiin sijoitella tuotteita kuten 10 mikrogramman D-vitamiinivalmisteita laajemmin, kun tällä hetkellä 10 mikrogramman pakkausten määrä on usein kymmeniä kertoja pienempi kuin 20 mikrogramman ja 50 mikrogramman pakkausten. 10 mikrogramman pakkauksia ovat lähinnä lasten valmisteet. Vaikka 20 ja 50 mikrogrammaa ei aiheuta tutkimustiedon mukaan vielä haittaa, on se riskiriidassa varovaisuus periaatteen kanssa mitä EFSA esimerkiksi käyttää D-vitamiinisaannin ylärajan (2,5 kertaa pienempi kuin toksinen raja) kanssa (Turck ym. 2023). Toisaalta jos apteekit tai lääkärit estävät asiakkaiden pääsyä yli saantisuosituksen, mutta alle ylärajan D-vitamiinivalmisteisiin, voi se viedä asiakkaat internetkauppoihin ja epätieteellisten sekä jopa vaarallisten puoskarien luokse.

9 Johtopäätökset

Tilastollisesti merkittävää D-vitamiinilisän käytön vaikutusta 2-typin diabeteksen syntyyn tai progressioon diabeteslääkityksenä tarkasteltuna ei saatu. Vastaavasti terveillä tai korkean P-D-25-arvon omaavilla osallistujilla tehdyissä interventioissa D-vitamiini ei ole estänyt diabeteksen ilmaantumista, vaikka niiden osallistujia määrä on ollut suurempi kuin FIND-tutkimuksen (liite 3).

Diabetes on kuitenkin kallis sairaus, joka toisin kuin muut sairaudet tulee kasvamaan tulevaisuudessa. Tämän vuoksi sitä on tarpeen vielä tutkia sillä saavutettavat hyödyt olisivat merkittäviä maailmanlaajuisesti. Uudenlaiset tutkimustavat voisivat olla tarpeen, sillä kovin merkittäviä hyötyjä D-vitamiinilisästä ei ole aiemmissa tutkimuksissa havaittu.

D-vitamiininpuutosta esiintyy maailmanlaajuisesti ja toisaalta riskin liikkakäytölle luovat lähinnä puoskarit, jotka suosiota kasvattaneen sosiaalisen median avulla pystyvät vaikuttamaan paremmin. Näihin asioihin ehdotan, että tehokkaasti voisi vaikuttaa lisäämällä ravintoon D-vitamiinia ja

informoimalla terveydenhuoltohenkilökuntaa. Normaalista suurempien D-vitamiiniannosten hyötyjä ehdotan, että tutkittaisiin alaryhmillä eikä väestötasolla, sillä teoriapohjaa löytyy sillä, että eri alaryhmät voisivat hyötyä suuremmasta P-D-25-arvosta tai sopivan D-vitamiininsaannista.

Lääkitysvoimakkuutena diabetesta tutkittaessa hoitomyönteisyys ja lääkkeiden saavutettavuus on hyvä huomioida.

Lähteet

2-tyyppin Diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Haettu 04.08.2024. www.kaypahoito.fi

Abboud M: Vitamin D Supplementation and Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis of intervention Studies. *Nutrients*. 14(5), 1076. 2022

Adebayo F, Itkonen S, Lilja E ym: Prevalence and determinants of vitamin D deficiency and insufficiency among three immigrant groups in Finland: evidence from a population-based study using standardised 25-hydroxyvitamin D data. *Public health nutrition*. 23(7), 1254-1265. 2020

Afzal S, Brondun-Jacobsen P, Bojesen S, Nordestgaard B: Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *The BMJ*. 249. DOI: 10.1136/bmj.g6330. 2014

Agliardi C, Guerini F, Zanzottera M ym: The VDR FokI (rs2228570) polymorphism is involved in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 428. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117606. 2021

Ahn J, Stolzenberg-Solomon R, Simon K ym: Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Human Molecular Genetics*. 19(13), 2739-2745. 2010

Ahren B, Atkin S, Charpentier ym: Semaglutide induces weight loss in subjects with type2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 20(9), 2210-2219. 2018

Airaksinen J: SGLT2:n estäjät – enemmän kuin diabeteslääke. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 137(2), 181-186. 2021

Aittola K. Syömisen taito ja Ruokavalioindeksi – uudet työkalut painonhallintaan ja tyypin 2 diabeteksen ehkäisyyn. Väitöskirja, Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö, Itä-Suomen Yliopisto, Kuopio 2024

Ala-Houhala M, Sorva R, Pelkonen A ym: Riisitaudin uusi tuleminen – esiintyvyys, diagnostiikka ja hoito. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 111(4), 337-344. 1995

Alvi S, Tabache C, Al-Ashwall A, Hammami M: Vitamin D content in fortified low fat milk in Saudi Arabia. Annals of Saudi Medicine. 36(5), 325-327. 2016

Alzheimer´s Society. Diabetes and the risk of dementia elokuuta 2024. <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/managing-the-risk-of-dementia/reduce-your-risk-of-dementia/diabetes>

Alzaim M, Ansari M, Al-Masri A ym: Association of VDR gene variant rs2228570-FokI with gestational diabetes mellitus susceptibility in Arab women. Heliyon. 10(11). DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e32048. 2024

Angeles-Agdeppa I, Tanda K: Vitamin D Status and Usual Nutrient Intake of Filipino Children Aged 6–12 Years in Selected Areas in the Philippines: A 2018 National Nutrition Survey. Journal of Nutrition and Metabolism. 2021(1), 8515607. DOI: 10.1155/2021/8515607. 2021

Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A: Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. Sleep medicine reviews. 30, 11-24. 2015

Ansaripour A, Uyl-de Groot C, Steenhoek A, Redekop W: The Drug Reimbursement Decision-Making System in Iran. Value in Health Regional Issues. 3, 174-181. 2014

Antikainen A: Välimeren ruokavalio, terveyttä edistävä pohjoismainen ruokavalio, kasvisruokavalio ja vähähiilihydraattinen ruokavalio. Kirjassa Diabetes. 1. painos, s. 129-130. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019

Antikainen A: Välimeren ruokavalio, terveyttä edistävä pohjoismainen ruokavalio, kasvisruokavalio ja vähähiilihydraattinen ruokavalio. Kirjassa Diabetes. 1. painos, s. 129-130. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019

Appel L, Michos E, Mitchell C ym: The Effects of Four Doses of Vitamin D Supplements on Falls in Older Adults: A Response-Adaptive, Randomized Clinical Trial.174(2). DOI: 10.7326/M20-3. 2020

Apprato G, Fiz C, Fusano I, Bergandi L, Silvagno F: Natural Epigenetic Modulators of Vitamin D Receptor. Applied sciences. 10(12), 4096. DOI: 10.3390/app10124096. 2020

- Argano C, Mirarchi L, Amodio S: The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *International Journal of Molecular Science*. 24(20), 15485. DOI: 10.3390/ijms242015485. 2023
- Avenell A, Cook J, MacLennan G, McPherson G: Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age and Ageing*. 38(5), 606-609. 2009
- Baker R, Hayden M, Ghosh S: NF- κ B, Inflammation, and Metabolic Disease. *Cell metabolism*. 13(1), 11-22. 2011
- Basina M. Glucose Test Strips for Diabetes: Uses, Accuracy, Cost & More 30.08.2022.
<https://www.healthline.com/diabetismine/glucose-test-strips-diabetes-uses-accuracy-costs>
- BBC. YouTube starts verifying health workers in the UK. Haettu 25.6.2024.
<https://www.bbc.com/news/technology-66716501>
- Beltran E: High Dose Vitamin D Therapy & Anti-inflammatory Diet. ST. Patrick Institute of Medical Sciences. Clinical Case Report. DOI: 10.5281/zenodo.7806532. 2023
- Berridge M: Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal*. 8, 1321-1332. 2017
- Biondi P, Pepe J, Biomonte F ym: Oral calcidiol is a good form of vitamin D supplementation. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 14(2), 207-208. 2017
- Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Willet W ym: Effect of Vitamin D on Falls: A Meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*. 291(16), 1999-2006. 2012
- Blank S, Scanlon K, Sinks T, Lett S, Falk H: An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *American Journal of Public Health*. 85(5), 656-659. 1995.
- Borel P, Caillaud D, Cano N: Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(9), 1193-1205. DOI: 10.1080/10408398.2012.688897. 2015
- Bouillon R, Carmeliet G: Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 32, 669-684. 2018
- Bouillon R, Manousaki D, Rosen C ym: The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *National review Endocrinology*. 18(2), 96-110. 2022

Bouillon R-1: How to Define Optimal Vitamin D Status. Kirjassa Vitamin D two-volume set. 3. painos, s. 1070, 1080-1083. Toim. Feldman D, Pike W, Adams J, Elsevier Science & Technology, San Diego 2011.

Bouillon R-2: The Vitamin D Binding Protein DBP. Kirjassa Vitamin D two-volume set. 3. painos, s. 60-62. Toim. Feldman D, Pike W, Adams J, Elsevier Science & Technology, San Diego 2011.

Bresson J, Burlingame B, Dean T ym: Dietary reference values for vitamin D. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4547. 2016

Brumbaugh P, Haussler M: Specific Binding of $1,25$ -Dihydroxycholecalciferol to Nuclear Components of Chick Intestine. The Journal of Biological Chemistry. 250(4), 1588-1594. 1975
Bundesministerium für Gesundheit. Zuzahlung und Erstattung von Arzneimitteln. Haettu 25.06.2024 <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zuzahlung-und-erstattung-arzneimittel>

Bundesministerium für Gesundheit. Packungsgrößen. Haettu 25.06.2024
<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Packungsgroessen/node.html>

Bourlon P, Billaudel B, Faure-Dussert A: Influence of vitamin D3 deficiency and $1,25$ dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. Journal of endocrinology. 160(1), 87-95. 1999

Calcium Oxalate Stones. National kidney foundation. Haettu 14.07.2024. <https://www.kidney.org/kidney-topics/calcium-oxalate-stones>

Callaghan B, Little A, Feldman E, Hughes R: Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy (Review). The Cochrane Library. 6(6). DOI: 10.1002/14651858.cd007543.pub2. 2012

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vitamin D Testing in the General Population: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Rapid response Report: Summary with Critical Appraisal 16.01.2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274106/>

Cappuccio F, D'Elia L, Strazzullo P, Miller M: Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 33(2), 414-20. DOI: 10.2337/dc09-1124. 2009

Carbonare D, Valenti M, Del Forno F, Caneva E, Pietrobelli A: Vitamin D: Daily vs. Monthly Use in Children and Elderly-What Is Going On? Nutrients. 10(12). 2017

- Cardwell G, Bornman J, James A, Black L: A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D. *Nutrients*. 10(10), 1498. 2018
- Carter G, Berry J, Gunter E ym: Proficiency testing of 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) assays. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 121, 176-179. 2010
- Cashman K: Global View of Per Capita Daily Vitamin D Supply Estimates as Proxy Measures for Vitamin D Intake Data. *JBMR Plus*. 5(12). 2021
- Cashman K, Dowling K, Skrabakova Z ym: Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *American Society for Nutrition*. 103, 1033-44. 2016
- Chagas C, Borges M, Martini L, Rogero M: Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 4(1), 52-67. 2012
- Chandler P, Scott J, Drake B ym. Risk of Hypercalcemia in Blacks Taking Hydrochlorothiazide and Vitamin D. *The American Journal of Medicine*. 127(8), 772-778. 2014
- Chen C ja Liu M: Achievements and Challenges of the Healthcare System in China. *Cureus*. 15(5): e39030. DOI: 10.7759/cureus.39030. 2023
- Cohen-Lahav M, Shany S, Tobvin D, Chaimovitz C, Douvdevani Amos: Vitamin D decreases NFkB activity by increasing IκBα levels. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 21(4), 889-897. 2006
- Cui X, McGrath J, Burne T, Eyles D: Vitamin D and schizophrenia: 20 years on. *Molecular Psychiatry*. 26, 2708-2720. 2020
- Davies M, Bergenstal R, Bode B ym: Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association*. 314(7), 687-699. 2015
- De Boer I, Tinker L, Connelly S: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes care*. 31(4), 701-707. 2008
- Delgado-Lopez P, Corrales-Garcia E: Influence of Internet and Social Media in the Promotion of Alternative Oncology, Cancer Quackery, and the Predatory Publishing Phenomenon. *Cureus Inc*. 10(5), e2617-e2617. DOI: 10.7759/cureus.2617. 2018
- Dementia risk factors. Queensland Brain Institute. Haettu 04.08.2024. <https://qbi.uq.edu.au/dementia/dementia-risk-factors>

Deb S, Pandey M, Adomat H, Guns E: Cytochrome P450 3A-Mediated Microsomal Biotransformation of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 in Mouse and Human Liver: Drug-Related Induction and Inhibition of Catabolism. *Drug Metabolism and Disposition*. 40(5), 807-918. 2012

De Mello M, Righi N, Schuch F, Signori L, da Silva A: Effect of high-intensity interval training protocols on VO2max and HbA1c level in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Physical and Rehabilitation Medicine*. 139(19), 2198-2211. 2019

Dennis E, Dengo A, Comber D ym: Water consumption increases weight loss during a hypocaloric diet intervention in middle-aged and older adults. 18(2). DOI: 10.1038/oby.2009.235. 2010

DEQAS. Haettu 04.08.2024. www.deqas.org

Diabetesliitto. Diabeetikolla on oikeus laadukkaisiin hoitovälineisiin. Haettu 07.08.2024. <https://www.diabetes.fi/yhteiso/vaikuttaminen/hoitotarvikkeet#47c07682>

Diabetestyytit. Käypä Hoito. Duodecim. Haettu 22.08.2024. www.kaypahoito.fi/nix00773

Dillman, D, Smyth J, Christian L. Kirjassa Internet, Phone, Mail and Mixed-Mode Surveys. Neljäs editointi. 304-305. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. 2014

Dong Z, Tao Q, Yan B, Sun G: Availability, prices and affordability of essential medicines in Zhejiang Province, China. *PLoS One*. 15(11). DOI: 10.1371/journal.pone.0241761. 2020

Durand-Zaleski. France. International Health Care System Profiles. The Commonwealth Fund 05.06.2020. <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/france>

Diabeettinen retinopatia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistyksen ja Diabetesliiton lääkarineuvoston asettamatyöryhmä. Haettu 03.08.2024. www.kaypahoito.fi

Insuliininpuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkarineuvoston asettama työryhmä. Haettu 25.7.2024. www.kaypahoito.fi

Itkonen S, Erkkola M, Lamberg-Allardt C: Vitamin D Fortification of Fluid Milk Products and Their Contribution to Vitamin D Intake and Vitamin D Status in Observational Studies—A Review. *Nutrients*. 10(8), 1054. DOI: 10.3390/nu10081054. 2018

Farahmand M, Daneshzad E, Fung ym: What is the impact of vitamin D supplementation on glycaemic control in people with type-2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. BMC Endocrine Disorders, 23(1), 15. 2023

FDA. Key Nutrients and Your Family´s Health. Haettu 31.07.2024. www.fda.gov

Fimea. Lääkehaku. Haettu 06.08.2024. www.fimea.fi

Freese R, Voutilainen E, Mutanen M: Vitamiinit ja muut orgaaniset yhdisteet. Kirjassa Ravitsemustiede. 8. uudistettu painos. Toim. Mutanen M, Niinikoski H, Schwab U, Uusitupa M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2021

Jones G, Prosser D: The Activating Enzymes of Vitamin D Metabolism (25and 1 a -Hydroxylases) Vitamin D. Kirjassa Vitamin D two-volume set. 3. painos, s. 31-33. Toim. Feldman D, Pike W, Adams J, Elsevier Science & Technology, San Diego 2011.

Gasperini B, Falvino A, Piccirilli E ym: Methylation of the Vitamin D Receptor Gene in Human Disorders. International Journal of Molecular Sciences. 25(1), 107. DOI: 10.3390/ijms25010107. 2024

Gordon B, Sen A, Hargraves J: Insulin Prices in ESI Nearly Doubled from 2012-2021, with Effects of Emerging Biosimilars Evident in Recent Years. Health care cost institute. Haettu 24.6.2024. <https://healthcostinstitute.org/hcci-originals-dropdown/all-hcci-reports/https-healthcostinstitute-org-hcci-research-insulin-prices-in-esi-nearly-doubled-from-2012-2021-with-effects-of-emerging-biosimilars-evident-in-recent-years>

Gowda U, Mutowo M, Smith B, Wluka A, Benzaho A: Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition. 31, 421-429. 2015

Green A, Williams G, Neale R ym: Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. The Lancet. 354(9180), 723-729. 1999

Elkhwanky M, Kummu O, Piltonen T ym: Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25-hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues. JBMR Plus. 4(11), e10397. DOI: 10.1002/jbm4.10397. 2020

Hahn H, Kuttler B, Mathieu C, Bouillon R: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces MHC antigen expression on pancreatic beta-cells in vitro. Transplantation proceeding. 29(4), 2156-2157. 1997

Hall M, Felton A, Henrichs H, Barnett A: Diabetes. The Policy Puzzle: Towards Benchmarking in the EU 25. Haettu 07.08.2024. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/policy_puzzle_benchmarking_eu25_0.pdf

Hamersley W: Dissertatio medica inauguralis de rachitide. s.11. Facultatis medicine. Academiae Edinburgensis 1787. https://archive.org/details/bim_eighteenth-century_dissertatio-medica-inaug_hamersley-gulielmus_1787/page/10/mode/2up

Heather B, Valle D, Ann L ym: Tolerable Upper Intake Levels: Calcium and Vitamin D. 1. painos. Toim. Heather B, Valle D, Ann L ym. National Academies Press, 2011

Helsingin kaupunki. Terveystieteiden tutkimuskeskus. Haettu 30.08.2024. <https://www.hel.fi/fi/sosiaali-ja-terveyspalvelut/asiakkaan-tiedot-ja-oikeudet/maksut#terveydenhoidon-maksut>

Hernigou P, Auregan J, Dubory A: Vitamin D: part II; cod liver oil, ultraviolet radiation, and eradication of rickets. International Orthopaedics. 43, 735-749. 2019

Himani. DiabetesMantra. Costs of Insulin: A comprehensive Guide for Patients. Haettu 24.06.2024. <https://diabetesmantra.com/diabetes/treatment/insulin-injection-cost/>

Hochmeister S, Aeneband S, Dorris C ym: Effect of Vitamin D on Experimental Autoimmune Neuroinflammation Is Dependent on Haplotypes Comprising Naturally Occurring Allelic Variants of CIITA (Mhc2ta). Frontiers in Neurology. 11, 600401. DOI: 10.3389/fneur.2020.600401. 2020

Holick M: Sunlight and Vitamin D. Journal of General Internal Medicine. 17(9) 733-735. 2002

Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari ym: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The journal of clinical endocrinology and metabolism. 96(7), 1911-1930. 2011

Holick M: The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Endocrine and Metabolic Disorders. 18(6). DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1. 2017

Holick M: The One-Hundred-Year Anniversary of the Discovery of the Sunshine Vitamin D3: Historical, Personal Experience and Evidence-Based Perspectives. Nutrients. 15(3), 593. DOI: 10.3390/nu15030593. 2023

Holick M: Vitamin D Deficiency. The New England Journal of Medicine. 357(3), 266-281. 2007

How and when to take colecalciferol. NHS 10.01.2023. <https://www.nhs.uk/medicines/colecalciferol/how-and-when-to-take-colecalciferol/>

Huldschinsky K: Heilung von rachitis durch künstliche höhensonne. Deutsche medizinische wochenschrift. 26, 712-713. 1919. <https://sci-hub.se/10.1055/s-0028-1137830>

Hurskainen A, Virtanen J, Tuomainen T, Nurmi T, Voutilainen S: Association of serum 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in a general older population in Finland. 28, 418-423. 2012

HUS: HUS suosittelee D-vitamiinilisää ikääntyneille ja erityisryhmille koronavirusepidemian aikana. Haettu 09.08.2024. <https://www.hus.fi/ajankohtaista/hus-suosittelee-d-vitamiinilisaa-ikaantyneille-ja-erityisryhmille>

Hypercalcemia. Mayo Clinic 08.03.2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypercalcemia/symptoms-causes/syc-20355523>

Hämeen-Anttila K, Katajavuori N. Kirjassa Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. Toinen, uudistettu laitos. s. 95 ja 128-129. Hämeen-Anttila K ja Katajavuori N. Helda Open Books. 2021

ICER. Who we are. FAQ. Haettu 01.08.2024. <https://icer.org/who-we-are/>

Ikäkausiin liittyvät terveystarkastukset. Keski-Pohjanmaan hyvinvointialue. Haettu 04.08.2024. <https://soite.fi/palvelut-ja-yhteys/terveys-ja-sairaanhoitopalvelut/terveystarkastukset/ikakausiin-liittyvat-terveystarkastukset/>

Ilanne-Parikka P-1: Uniapnea ja diabetes. Kirjassa Diabetes. 1. painos, s. 587. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019

Ilanne-Parikka P-2: Insuliinipuutosdiabeteksen lisähoidot. Kirjassa Diabetes. 1. painos, s. 258-259. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019

Ilanne-Parikka P-3: Akuuttitilanteet. Kirjassa Diabetes. 1. painos, s. 386. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019

Insuliinipuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Haettu 12.08.2024. www.kaypahoito.fi

International Diabetes Federation. Haettu verkosta 03.08.2024. <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>

Israelin terveysturvasto. משרד הבריאות. Reseptilääkkeiden hinnat 1.7.2024. Haettu 07.07.24 <https://www.gov.il/he/Departments/DynamicCollectors/drug-prices?skip=0>

Jacob M, Rhonda P, Leight A. Letter to article: Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes by Pittas ym. 2023

Janelidze S, Hertze J, Nägga K ym: Increased blood-brain barrier permeability is associated with dementia and diabetes but not amyloid pathology or APOE genotype. *Neurobiology of Aging*. 51, 104-112. 2017

Johnson B: Solar radiation and skin cancer. *British journal of cancer*. 28(1), 91-91. 1973

Johnston B, Kanters S, Bandayrel K ym: Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. 312(9), 923-933. 2014

Jolliffe D, Walton R, Griffiths C, Martineau A: Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 164, 18-29. 2016

Jones G: Historical aspects of vitamin D. *Endocrine connections*. 11(4), e210594. DOI: 10.1530/EC-21-0594. 2022

Jorde R, Sollid S, Svartberg J ym: Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 101(4), 1647-1655. 2016.

Joshi R: Hypercalcemia due to Hypervitaminosis D. Report of Seven Patients. *Journal of Tropical Pediatrics* (1980), 55(6), 396-398. 2009

Jumia. Haettu 25.06.2024. <https://www.jumia.com.ng/catalog/?q=blood+sugar+strips>

Jääskeläinen T, Itkonen S, Lundqvist A, Erkkola M, Koskela T: The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data1-3. *The American journal of clinical nutrition*. 105(6), 1512-1520. 2017

Kaleva. Reseptitietokeskus. Haettu 03.07.2024. <https://www.kaleva.fi/tutkimus-pohjois-su-omessa-kaytetaan-paljon-unilaak/1656463>

Kanta. Omakanta syntyi 10 vuotta sitten – Kanta-palvelujen juhluvuosi käynnistyy 20.05.2020. https://www.kanta.fi/tiedote/-/asset_publisher/cf6QCnduV1x6/content/omakanta-syntyi-10-vuotta-sitten-kanta-palvelujen-juhluvuosi-kaynnistyy

Karsenty G: Bone as an Endocrine Organ. Kirjassa *Cellular Endocrinology in Health and Disease*. S. 196. Toim. Ulloa-Aguirre A ja Conn M. Academic Press. DOI: 10.1016/C2012-0-07127-X. 2014

Karsenty G, Kousteni S: Osteocalcin. Kirjassa Encyclopedia of Endocrine Diseases. Toinen edition. S. 193-203. Toim. Huhtaniemi I, Martini L. Elsevier Inc. 2017

Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S ym: Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. British Medical Journal Publishing Group. 377. DOI: 10.1136/bmj-2021-066222. 2022

Kela1. Lääkehaku. Haettu 02.07.2024. www.kela.fi

Kela2. Lääkekorvaukset. Haettu 07.08.2024. www.kela.fi

Kela3. Esimerkkejä kerralla korvattavasta insuliinimäärästä. Haettu 11.08.2024. www.kela.fi

Kela4. Kerralla korvattava lääkemäärä. Haettu 11.08.2024. www.kela.fi

Keskenään vaihtokelpoisten valmisteiden luettelo. 1.7. – 30.9.2024. Fimea. Haettu 04.08.2024. www.fimea.fi

Khalil Z, Alam B, Akbari A, Sharma H: The Medical Benefits of Vitamin K2 on Calcium-Related Disorders. Nutrients. 13(2), 691. 2021

Khodakarami R, Abdi Z, Ahmadnezhad E, Sheidaei A, Asadi-Lari M: Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes among Iranian population: results of four national cross-sectional STEPwise approach to surveillance surveys. BMC Public Health. 22, 1216. 2022

Kidd P: Vitamin D and K as Pleiotropic Nutrients: Clinical Importance to the Skeletal and Cardiovascular Systems and Preliminary Evidence for Synergy. Alternative medicine review. 15(3), 199-222. 2010

Kuan V, Martineau A, Griffiths C, Hyppönen E, Walton R: DHCR7 mutations linked to higher vitamin D status allowed early human migration to Northern latitudes. BMC Evolutionary Biology. 13(1), 144. 2013

Kurko T, Heino P, Martikainen J, Aaltonen K: Diabeteksen lääkehoidot ja korvaustason laskun vaikutus omavastuusiin. Lääkärilehti. 73, 1584–1590. 2018

Laakso M: Metabolisen oireyhtymän uudet kriteerit ja hoito. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 121(14), 1521–30. 2005

Laaksonen D, Niskanen L: Diabetes ja erilaiset liikuntamuodot. Kirjassa Diabetes. 1. painos, s. 171-172. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019

Lacombe J, Ferron M: Vitamin K-dependent carboxylation in β -cells and diabetes. *Endocrinology & Metabolism*. 35(7), 661-673. 2024

Lee R, Weber T, Colon-Emeric C: Cost-Effectiveness of Vitamin D Screening Compared to Universal Supplementation to Prevent Falls Among Community-Dwelling Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 61(5), 707-714. 2013

Lemke D, Klement R, Schweiger F, Schweiger S, Spitz J: Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. *Frontiers in immunology*. 12, 655739. DOI: 10.3389/fimmu.2021.655739. 2021

Lecoq A, Livrozet M, Blanchard A, Kamenicky P: Drug-Related Hypercalcemia. *Endocrinology and metabolism*. 50(4), 743-752. 2021

Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y: The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 10(3), 375. 2018

Lilley Z: The cost of seeing a doctor in France is set to increase. Haettu 25.06.2024.
<https://www.connexionfrance.com/news/the-cost-of-seeing-a-doctor-in-france-is-set-to-increase/228763>

Lim K, Thadhani R: Vitamin D toxicity. *Brazilian Journal of Nephrology*. 42(2), 238-244. 2019

Lips P, Jongh R, Schoor N: Trends in Vitamin D Status Around the World. *JBMR Plus*. 5(12), e10585. 2021

Liu Y, Stowe M, Bello D, Sparer J. Skin Exposure to Aliphatic Polyisocyanates in the Auto Body Repair and Refinishing Industry: III. A Personal Exposure Algorithm. 53(1), 33-40. 2008

Mallard S, Howe A, Houghton L: Vitamin D status and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled weight-loss trials. *American Society for Nutrition*. 104(4), 1151-1159. 2016

Malloy P, Feldman D: Inactivation of the Human Vitamin D Receptor by Caspase-3. *Endocrinology*. 150(2), 679-686. 2009

Manson J, Bassuk S, Lee I ym: The VITamin D and Omega-3 TriaL (VITAL): Rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemporary Clinical Trials*. 33, 159-171. 2020

Maresz K: Proper Calcium Use: Vitamin K2 as a Promoter of Bone and Cardiovascular Health. Integrative Medicine. 14(1), 34-39. 2015

Martineau R, Jolliffe A, Hooper L ym: Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. British Medical Journal. 356(8093), i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583. 2017

Masterjohn C: Vitamin D toxicity redefined: vitamin K and the molecular mechanism. Medical Hypotheses. 68(5), 1026-1034. 2007

Matthews D: HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance). Haettu 14.08.2024. <https://www.mdcalc.com/calc/3120/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance>

Matsuda R. Japan. International Health Care System Profiles. The Commonwealth Fund 05.06.2020. <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/japan>

Matsunuma A, Horiuchi N: Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor. Biochemistry and Biophysics. 463, 118-127. 2007

McCartney C, McDonnell M, Corrigan M, Lash R: Vitamin D Insufficiency and Epistemic Humility: An Endocrine Society Guideline Communication. The journal of clinical endocrinology and metabolism. 109(8), 1948-1954. 2024

Medikamente-per-klick. Haettu 25.6.2024. <https://www.medikamente-per-klick.de/diabetes/zuckermessgeraet-und-zubehoer/blutzucker-teststreifen>

Medicare. Blood sugar test strips. Haettu 25.06.2024. <https://www.medicare.gov/coverage/blood-sugar-test-strips>

Meekins M, Oberhelman S, Lee B ym: Pharmacokinetics of daily versus monthly vitamin D₃ supplementation in non-lactating women. European Journal of Clinical Nutrition. 68, 632-634 (2014).

Meyts P: The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network. Endotext. National Library of Medicine 27.04.2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378978/>.

Miller C, Phillips L, Ziemer D ym: Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Archives of Internal Medicine. 161(13), 1653-1659. 2001

Miller C, Guidry J, Dahman B, Thomson M: A tale of two diverse Qualtrics samples: Information for online survey researchers. *Cancer Epidemiology, biomarkers & prevention*. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0846. 2020

Mingge X, Jingyu W, Qi L, Zhe Z, Qing R. Promoting Access to Innovative Anticancer Medicines: A Review of Drug Price and National Reimbursement Negotiation in China. *Inquiry*. DOI: 10.1177/00469580231170729. 2023

Mirzaei-Azandaryani Z, Abdolalipour S, Mirghafourvand M: The effect of vitamin D on sleep quality: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition and Health*. 28(4), 515-526. 2022

Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu F ym: Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 94 (2): 486-94, 2011

Mizwicki M, Norman A: Vitamin D Sterol/VDR Conformational Dynamics and Nongenomic Actions. *Kirjassa Vitamin D two-volume set. 3. painos, s. 276-283*. Toim. Feldman D, Pike W, Adams J, Elsevier Science & Technology, San Diego 2011.

Mohammadi S, Hajhashemy Z, Saneei P: Serum vitamin D levels in relation to type-2 diabetes and prediabetes in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 62(29), 8178-8198. 2022

Mohseni M, Ghoreishi T, Houshmandi S ym: Challenges of managing diabetes in Iran: meta-synthesis of qualitative studies. *BMC Health Services Research*. 20, 534. 2020

Moore S: *Dissertatio medica inauguralis de rachitide*. s. 29-30. *Facultatis medicine. Academi Edin-burgen 1778*. https://books.google.fi/books/about/Dissertatio_medica_inauguralis_De_rachit.html?id=LHvfHKKzSnoC&redir_esc=y

Moura S, Menezes-Junior L, Rocha A ym. Vitamin D deficiency and VDR gene polymorphism FokI (rs2228570) are associated with diabetes mellitus in adults: COVID-inconfidentes study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 16(1), 118-13. DOI: 10.1186/s13098-024-01328-6. 2024

Mustajoki P: *Metabolinen oireyhtymä (MBO)*. Lääkärikirja Duodecim 04.04.2021. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00045>

National Healthcare Security Administration. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2023年）（Läkelista A- ja B-ryhmän korvattavista lääkkeistä）Haettu 07.07.2024. https://www.nhsa.gov.cn/art/2023/12/13/art_104_11673.html

- Neale R, Khan S, Lucas R ym: The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *British Journal of Dermatology*. 181, 881-882. 2019
- Nesto R: Correlation Between Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus: Current Concepts. *American Journal of Medicine*. 116(5), 11-22. 2004
- Nikooyeh B, Delaram G, Tirang N: How Much Does Serum 25(OH)D Improve by Vitamin D Supplement and Fortified Food in Children? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 74(4), p.e87-e97. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003300. 2022
- Niskanen L, Ilanne-Parikka P-1: Yleisyys, oireet ja diagnostiikka. Kirjassa *Diabetes*. 1. painos, s. 11-37. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019
- Niskanen L, Ilanne-Parikka P-2: Verenglukoosin lääkehoito tyypin 2 diabeteksessa. Kirjassa *Diabetes*. 1. painos, s. 305. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019
- Norman A: Chapter 35 - $1\alpha,25(\text{OH})_2$ Vitamin D3 Vitamin D Nuclear Receptor (VDR) and Plasma Vitamin D-Binding Protein (DBP) Structures and Ligand Shape Preferences for Genomic and Rapid Biological Responses. Kirjassa *Principles of Bone Biology*. 3. edition, s.749-778. Toim. Bilezikian J, Raisz L, Martin J, Academic Press, 2008
- Nwosu B, Parajuli S, Sharma R: Effect of Ergocalciferol on β -Cell Function in New-Onset Type 1 Diabetes A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 7(3), e241155. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1155. 2024
- Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Diaz L: Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity: Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 7(1), 443-480. 2015
- O' Riordan J, Bijvoet O: Rickets before the discovery of vitamin D. *Bonekey reports*. 3, 478. DOI: 10.1038/bonekey.2013.212. 2014
- Osteoporoosi: Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokriнологiyhdistyksen, Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Geriatri ry:n asettama työryhmä. Haettu 03.08.2024
- Ozono K, Seino Y, Yano H, Yamaoka K: 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the effect of refeeding on steady state preproinsulin messenger ribonucleic acid levels in rats. *Endocrinology*. 126(4), 2041-2045. 1990

Paakkari I: D-vitamiini. Lääkärikirja Duodecim Kustannus Oy Duodecim 10.7.2023.

<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01044>

Paganini-Hill A, Ducey B, Hawk M: Responders Versus Nonresponders in a Dementia Study of the Oldest Old The 90+ Study. *American Journal of Epidemiology*. 177(12). 2013

Paitraud D. Franchise médicale sur les médicaments : la somme à la charge du patient va passer de 50 centimes à 1 euro. Haettu 25.06.2024 <https://www.vidal.fr/actualites/30739-franchise-medicale-a-1-euro-sur-les-medicaments-entree-en-vigueur-le-31-mars-2024.html>

Passeron T, Bouillon R, Callender V ym: Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *British Journal of Dermatology*. 181(5), 877-1111. 2019

Pathak K, Soares J, Calton K, Zhao Y, Hallet J: Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*. 15, 528-527. 2014

Patnaik E, Madu C, Lu Y: Epigenetic Modulators as Therapeutic Agents in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(19), 14964. DOI: 10.3390/ijms241914964. 2023

Pittas A, Kawahara T, Jorde R ym: Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Annals of Internal Medicine*. 176(3): 355–363. 2023

Pittas A, Dawson-Hughes B, Sheehan P ym: Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 381(6), 520-530. 2019

Pohjois-Savon Hyvinvointialue. Asiakasmaksut. Haettu 25.06.2024. <https://pshyvinvointialue.fi/asiakasmaksut>

Poolsup N, Suksomboon N, Plordplong N: Systematic Review or Meta-analysis Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 33, 290-299. 2016

Rafiq S, Jeppesen P: Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 10(1), DOI: 10.3390/nu10010059. 2018

Rasouli N, Brodsky I, Chatterjee R ym: Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 197(1), 230-240. 2022

Raulio S, Erlund I, Männistö S ym: Successful nutrition policy: improvement of vitamin D intake and status in Finnish adults over the last decade. *European journal of public health*. 27 (2), 268-273. 2016

Robien K, Oppeneer J, Kelly J, Hamilton-Reeves J: Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutrition in Clinical Practice*. 28(2): 194-208. 2013

Rooney M, Harnack L, Michos E, Ogilvie R, Sempos C, Lutsey P: Trends in Use of High-Dose Vitamin D Supplements Exceeding 1000 or 4000 International Units Daily, 1999-2014. *Journal of the American Medical Association*. 317(23):2448-2450. 2017

Ruokavirasto. Elintarvikkeet, D-vitamiini. Haettu 12.12.2023. www.ruokavirasto.fi

Rönnemaa T, Niskanen L-1: Insuliiniresistenssin taustatekijät ja vaikutuksen. Kirjassa *Diabetes*. 1. painos, s. 68-69. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019

Rönnemaa T, Niskanen L-2: MOBY-diabetes. Kirjassa *Diabetes*. 1. painos, s. 23-24. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019

Saltevo J. ja Käypä hoito -työryhmä Tyypin 2 diabetes. SGLT2:n estäjä ja ketoasidoosi. Haettu 03.08.2024. www.kaypahoito.fi

Saano S. Taam-Ukkonen M: Lääkehoitoon vaikuttavia tekijöitä. Kirjassa *Lääkehoidon käsikirja*. 9. uudistettu painos. s. 315. Toim. Saano S, Taam-Ukkonen M. Sanoma Pro. Helsinki 2020

Sahebi R, Rezayi M, Emadzadeh M ym: The effects of vitamin D supplementation on indices of glycemic control in Iranian diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 34, 294-304. 2019

Saksa N, Antonio N, Ryyänen J: Dissecting high from low responders in a vitamin D3 intervention study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 148, 275-282. 2015

Seida J, Mitri J, Colmers I ym: Effect of Vitamin D3 Supplementation on Improving Glucose Homeostasis and Preventing Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 99(19), 3551-3560. 2014

Sempos C, Vesper H, Phinney K: Vitamin D Standardization Program(VDSP). *The FASEB Journal*. 26. DOI: 10.1096/fasebj.26.1_supplement.41.1. 2012

Schleck M, Souberbielle J, Jandrain B ym: A Randomized, Double-Blind, Parallel Study to Evaluate the Dose-Response of Three Different Vitamin D Treatment Schemes on the 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentration in Patients with Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 7(7), 5413-5422. 2015

Serna-Higuita M, Harrison S, Buttner P ym: Modifiable risk-factors for keratinocyte cancers in Australia: A case-control study. *Acta dermato-venereologia*. 99(4), 404-411. 2019

Service-public.fr. Reimbursement of medicines. Haettu 07.08.2024 <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21760?lang=en>

Shakibazadeh E, Larijani B, Shojaeezadeh D ym: Patients' Perspectives on Factors that Influence Diabetes Self-Care. *Iran Journal Public Health*. 40(4), 146-158. 2011

Sha S, Degen M, Vlaski T ym: The Safety Profile of Vitamin D Supplements Using Real-World Data from 445,493 Participants of the UK Biobank: Slightly Higher Hypercalcemia Prevalence but Neither Increased Risks of Kidney Stones nor Atherosclerosis. *Nutrients*. 16(14), 2251. 2024

Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. 13.02.2024. www.kaypahoito.fi

Slominski A, Janjetovic Z, Tuckey R ym: 20S-Hydroxyvitamin D₃, Noncalcemic Product of CYP11A1 Action on Vitamin D₃, Exhibits Potent Antifibrogenic Activity in Vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 98(2), E298-E303. DOI: 10.1210/jc.2012-3074. 2013

Slominski A, Kim T, Takeda Y ym: ROR α and ROR γ are expressed in human skin and serve as receptors for endogenously produced noncalcemic 20-hydroxy- and 20,23-dihydroxyvitamin D. *The FASEB Journal*. 28(7), 2775-2789. 2014

Slominski A, Li W, Kim T ym: Novel activities of CYP11A1 and their potential physiological significance. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 151, 25-37. 2015

Sofianopoulou E, Kaptoge S, Afzal S ym: Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 12(1), p.e2-e11. 2024

Souris K, Pfiester E, Thieffry A ym: Out-of-pocket expenses and rationing of insulin and diabetes supplies: findings from the 2022 T1International cross-sectional web-based survey. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. 5, 1293882. DOI: 10.3389/fcdhc.2024.1293882. 2024

Strandberg T, Nykänen I: Ikääntyneiden ravitsemus. Kirjassa Ravitsemustiede. 8. uudistettu painos, s. 356. Toim. Mutanen M, Niinikoski H, Schwab U, Uusitupa M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2021

Stubbs J, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles D: Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *American Society of Nephrology*. 21(2), 353-361. 2010

Sullivan D: Medicare Part A vs. Medicare Part B: What's the Difference? Healthline 12.04.2024. <https://www.healthline.com/health/medicare/medicare-part-a-vs-b>

Suomen infotoimisto. Lääkekorvaukset muuttuvat vuoden vaihteessa. Haettu 08.08.2024. <https://www.sttinfo.fi/tiedote/38411409/laakekorvaukset-muuttuvat-vuodenvaihteessa?publisherId=2014>

Sung C, Liao M, Lu K, Wu C: Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *BioMed Research International*. 2012, 634195-11. DOI: 10.1155/2012/634195. 2012

Schwab U, Antikainen A: Diabetesta sairastavalle suositeltavat ruokavalinnat. Kirjassa Diabetes. 1. painos, s. 124. Toim. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha M, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019

Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R ym. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 39(2), 419-446. 2010

Talchai C, Xuan S, Lin H, Sussel L, Accili D: Pancreatic β Cell Dedifferentiation as a Mechanism of Diabetic β Cell Failure. *Cell*. 150(6), 1223-1234. 2012

Tangpricha V, Pearce E, Chen T, Holick M: Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *The American Journal of Medicine*, 112(8), 659-662. 2002

Teixeira M: Cholecalciferol (vitamin D3) has a direct protective activity in C2C12 myotubes. Doctoral thesis. Publications of Universita' degli Studi del Piemonte Orientale. 2021

Terushkin V, Bender A, Psaty E ym: Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *American Academy of Dermatology*. 62(6). DOI: 10.1016/j.jaad.2009.07.028. 2010

Thar C, Jackson R, Swinburn, Mhurchu C: A review of the uses and reliability of food balance sheets in health research. *Nutrition Reviews*. 78(12), 989-1000. 2020

The 90+ Study. Haettu 03.07.2024. <https://mind.uci.edu/research-studies/90plus-study/>

THL. Tilastoraportti 40/2022. Tupakkatilasto 2021. www.thl.fi

THL. Terve Suomi 2023. www.thl.fi

THL. Tilastoraportti 28/2024. www.thl.fi

Thomas N, Lynam A, Hill A, Weedon M, Shields B: Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia*. 62, 1167-1172. 2019

Tilastokeskus. Suomen ennakkoväkiluku oli 5 613 972 huhtikuun 2024 lopussa 21.05.2024. www.stat.fi

Triantos C, Aggeletopoulou I, Kalafateli M ym: Prognostic significance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in liver cirrhosis. *Scientific Reports*. 8(1). DOI:10.1038/s41598-018-32482-3. 2018

Turck D, Bohn T, Castenmiller J ym. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. *EFSA Journal*. 21(8) e08145. DOI: 10.2903/j.efsa.2023.8145. 2023

Vaishali P, Vacek J, Graves L, Bhattacharya R: Calcium affects on vascular endpoints. *Nutrition & Metabolism*. 9(24). 2012

Vasileva F, Hristovski R, Font-Llado R ym: Physical Exercise-Induced DNA Methylation in Disease-Related Genes in Healthy Adults—A Systematic Review With Bioinformatic Analysis. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 38(2), 384-393. DOI: 10.1186/1743-7075-9-24. 2024

Memon N: Calcipotriene topical – Uses, Side Effects, and More. WebMD. Haettu 17.08.2024. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-186176/calcipotriene-transparent-dressing-topical/details>

Viitehintajärjestelmä. Lääkkeiden hintalautakunta. Haettu 7.7.2024. <https://www.hila.fi/viitehintajarjestelma/>

Virtanen J, Nurmi T, Aro A ym: Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 115(5), 1300–1310. 2022

Vitamin D. Dietary Supplement Fact Sheets. National Institutes of Health 26.07.2024. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>

Vitamin D Management in Adults. NHS. Nottinghamshire Area Prescribing Committee toukokuuta 2024. <https://www.nottsapc.nhs.uk/media/mmnbgqpv/vitamin-d-guidelines-adults.pdf>

Vitamin D. Elsevier's Drug Information. Haettu 18.07.2024. <https://elsevier.health/en-US/preview/vitamin-d>

Voipio T: Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD) : 2018. Fimea. Haettu 08.08.2024. <https://www.julkari.fi/handle/10024/136204>

Walmart. Haettu 25.6.2024. https://www.walmart.com/browse/health-medicine/glucose-test-strips/976760_1231757_1231862

Wang Y, Zhang P, Shao H, Andes L, Imperatore G: Medical Costs Associated With Diabetes Complications in Medicare Beneficiaries Aged 65 Years or Older With Type 2 Diabetes. The American Diabetes Association. 49(1), 149-155. 2023

Wani M, Wani I, Bandy K, Ashraf M. The other side of vitamin D therapy: a case series of acute kidney injury due to malpractice-related vitamin D intoxication. Clinical Nephrology. 11, 236-241. DOI: 10.5414/CN108904. 2016

Waitzberg R, Rosen B. Israel. International Health Care System. The Commonwealth Fund 05.06.2020. <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/israel>

Watson S ja King L. Vitamin D Deficiency. Diet & Weight Management. WebMD 10.04.2024 <https://www.webmd.com/diet/vitamin-d-deficiency>

WebMD. Insulin Price Cap of \$35 Takes Hold. Haettu 24.06.2024. <https://www.webmd.com/diabetes/news/20240104/insulin-price-cap-of-35-dollars-takes-hold>

WHO. WHO DISCUSSION PAPER FOR THE REGIONAL EXPERT CONSULTATIONS. DEVELOPMENT OF AN IMPLEMENTATION ROADMAP 2023–2030 FOR THE GLOBAL ACTION PLAN FOR THE PREVENTION AND CONTROL OF NCDs 2013–2030. World Health Organization 20.08.2021. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/non-communicable-diseases/eb150--who-discussion-paper-on-ncd-roadmap-development-\(20-aug-2021\)---for-web.pdf?sfvrsn=58b8c366_17&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/non-communicable-diseases/eb150--who-discussion-paper-on-ncd-roadmap-development-(20-aug-2021)---for-web.pdf?sfvrsn=58b8c366_17&download=true)

Williams S: Vitamin D supplementation: Pearls for practicing clinicians. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 89(3), 154-160. 2022

Wise S, Camara J, Burdette C ym: Interlaboratory comparison of 25-hydroxyvitamin D assays: Vitamin D Standardization Program (VDSP) Intercomparison Study 2 — Part 1 liquid chromatography – tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assays — impact of 3-epi-25-hydroxyvitamin D3

on assay performance. *Analytical & Bioanalytical Chemistry*. 414, 333-349. DOI: 10.1007/s00216-021-03576-1. 2022

Wise S, Camara J, Sempos C ym: Vitamin D Standardization Program (VDSP) intralaboratory study for the assessment of 25-hydroxyvitamin D assay variability and bias. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 413(20). DOI: 10.1007/s00216-021-03470-w. 2021

Wise S, Hahm G, Burdette C ym: Determination of 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in Vitamin D External Quality Assessment Scheme samples using a reference measurement procedure. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 231, 106318. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2023.106318. 2023

World Bank. Poverty & Equity Brief Islamic Republic of Iran Middle East & North Africa. Huhtikuu 2024. https://datacatalogfiles.worldbank.org/ddh-published/0064942/DR0092418/Global_PO-VEQ_IRN.pdf?versionId=2024-08-12T13:19:11.0541257Z

Wu Y, Lin Z, Li C ym: Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Nature*. 8, 98. 2023

Yao L, Xin G, Shao-Yan H ym: Evaluation of association studies and a systematic review and meta-analysis of VDR polymorphisms in type 2 diabetes mellitus risk. *Medicine*. 100(28) e25934. DOI: 10.1097/MD.0000000000025934. 2021

Ye H, Li Y, Liu S ym: Association between serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D dietary supplementation and risk of all-cause and cardiovascular mortality among adults with hypertension. *Nutrition Journal*. 23, 33. DOI: 10.1186/s12937-024-00914-8. 2023

Yuksel M, Bektas H: Compliance with treatment and fear of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Nursing*. 30, 1773-1786. 2021

Young A, Narbutt J, Harrison G ym: Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. *British Journal of Dermatology*. 181(5), 1052-1062. 2019

Youtube. How Much Vitamin D Do I Need? SURPRISING. Haettu 14.08.2024
<https://www.youtube.com/watch?v=NFxQJmvgXOQ>

Yuan L, Ni J: The association between tobacco smoke exposure and vitamin D levels among US general population, 2001–2014: temporal variation and inequalities in population susceptibility. *Environmental Science and Pollution Research*. 29, 32774-32787. 2022

Yuksel M, Bektas H: Compliance with treatment and fear of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Nursing*. 30(11-12), 1773-1786. 2021

Zbytek B, Janjetovic Z, Tuckey R ym: 20-Hydroxyvitamin D3, a product of vitamin D3 hydroxylation by cytochrome P450scc, stimulates keratinocyte differentiation. 128(9), 2271-80. DOI: 10.1038/jid.2008.62. 2008

Zhang X, Niu W: Meta-analysis of randomized controlled trials on vitamin D supplement and cancer incidence and mortality. *Bioscience reports*. 39(11). DOI: 10.1042/BSR20190369. 2019

Zhu Z, Zhu X, Gu L ym: Association Between Vitamin D and Influenza: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Nutrition*. 8, 799709-799709. DOI: 10.3389/fnut.2021.799709. 2022

Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Pilz S: Long-term supplementation with 3200 to 4000 IU of vitamin D daily and adverse events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Nutrition*. 62(4), 1833-1844. 2023

Zmijewski M, Carlberg C: Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? *Experimental Dermatology*. 29(9), 876-884. 2020

Liitteet

Liite 1: Tilastollinen analyysi lääkitysvoimakkuuden muutoksesta eri ryhmien välillä

Analyysissä vertaillaan plasebo ryhmää 40 ja 80 mikrogrammaa syöviin ryhmiin sen suhteen, että onko diabeteslääkityksen voimakkuus kasvanut.

Päätetapahtuma on lääkityksen voimakkuus gradienttiasteikolla.

Luvun 0 saa jos ei ole mitään diabeteslääkettä käytössä

Luvun 1 saa jos on yksi ei-insuliini diabeteslääke

Luvun 2 saa jos on insuliini käytössä

Luvun 3 saa jos on insuliinin lisäksi diabeteslääke käytössä

Kovariaateiksi on valittu ikä ja sukupuoli

Kaikki A10A alkuiset ovat insuliiniä. Esim A10AB01 ja A10AC04. Koodit ovat aina 7-numeroisia.

Kaikki A10B alkuiset ovat ei-insuliini diabeteslääkkeitä

Jos lääkkeen käyttötarkoitus kohdassa on muu merkintä kuin 1 eli valmisteyhteenmukainen käyttö niin sitä ei lasketa.

Analyysimenetelmä: generalized linear mixed model (GLMM)

Liite 2 (Jorde ym. 2016, Pittas ym. 2019, Kawahara ym. 2022, Rasouli ym. 2022)

Tutkimus (suoritus maa)	Osallistujien valinta	Osallistujien tiedot (keskihajonta)	Osallistujien määrä	Päätetapahtuma(t)	Tulokset ja muuta
Jorde ym. 2016 (Norja) 5-vuotinen satunnaistettu kontrolloitu kaksoissokkoterapia	B-HbA1c 5,0-6,9 %	D-vitamiini: Ikä: 62,3 (8,1) BMI: 30,1 (4,1) Naisia: 37,1 % Placebo: Ikä: 61,9 (9,2) BMI: 29,8 (4,4) Naisia: 40,0 % P-D-25: 59,9 nmol/l (21,9) -> 110,3 nmol/l (21,2) Annos: 500 µg/viikko (noin 71 µg/päivä)	256 + 255	Diabetesdiagnoosi	*D-vitamiinilla vähensi diabeteksen riskiä, mutta ei tilastollisesti merkittävästi: riskisuhde 0,90 (95 % 0,69, 1,18) p=0,45
Pittas ym. 2019 (Yhdysvallat) 4-vuotinen satunnaistettu kontrolloitu kaksoissokkoterapia	B-HbA1c 5,7-6,4 %	Ikä: 60,0 (9,9) BMI: 32,1 (4,5) Naisia: 44,8 % P-D-25: 69,9 nmol/l (10,2) -> 133 nmol/l (12-24 kuukauden kohdalla) Annos: 100 µg/päivä ja plasebo	1211 + 1212	Diabetesdiagnoosi	*D-vitamiinilla vähensi diabeteksen riskiä, mutta ei tilastollisesti merkittävästi: riskisuhde 0,88 (95 % 0,75, 1,04) p=0,12 *Alle 30 nmol/l omaavilla parempi hyöty riskisuhde 0,38 (95 % CI, 0,18, 0,80) *Kalsiumlisää käyttäville ei havaittu hyötyä
Kawahara ym. 2022 (Japani) 3-vuotinen satunnaistettu kontrolloitu kaksoissokkoterapia	B-HbA1c < 6,5 %	Ikä: 61,3 (8,9) BMI: 24,3 (2,3) Naisia: 45,5 % P-D-25: 52,2 nmol/l (6,1) P-D-25 ei eroa alkuehteen	630 + 626	Diabetesdiagnoosi	*D-vitamiinilla vähensi diabeteksen riskiä, mutta ei tilastollisesti merkittävästi: riskisuhde 0,87 (95 % 0,67, 1,17) p = 0,39 *Kolekalsiferolilla sijaan käytettiin eldekaltsiolia
Rasouli ym. 2022 (Yhdysvallat) 2-vuotinen satunnaistettu kontrolloitu kaksoissokkoterapia	BMI: 24-42 HbA1c: 5,7-6,4 % Paastosokeri: 5,6-6,9 mmol/l	Annos: 0,75 µg/päivä ja plasebo Ikä: 60,5 (9,8) BMI: 56,3 Naisia: 44 % P-D-25: 69,8 nmol/l -> 137,3 nmol/l (24 kuukauden kohdalla) Annos: 100 µg/päivä ja plasebo	888 + 886	Insuliiniin ja sokerin seerumipitoisuus sokerirasitus-kokeessa sekä diabetesdiagnoosi	*Ei tilastollista eroa päätetapahtumissa. *Alle 30 nmol/l P-D-25-tason omaavat hyöttyivät enemmän *D-vitamiiniliäryhmässä sairastui vähemmän diabetekseen plaseboon nähden: riskisuhde 0,70 (95 % 0,54, 0,91) *Diabetekseen sairastuminen oli tertiärinen päätetapahtuma

Liite 3 (de Boer ym. 2008, Avenell ym. 2009)

Tutkimus (suoritus maa)	Osallistujien valinta	Osallistujien tiedot (keskihajonta)	Osallistujien määrä	Päätetapahtuma (t)	Tulokset
de Boer ym. 2008 (Yhdysvallat) 7-vuotinen satunnaistettu kontrolloitu kaksoissokkotutkimus	Terveet vaihdevuodet sairastaneet naiset	Ikä: 62 P-D-25: 61 %:lla alle 50 nmol/l 23 nmol/l matalampi P-D-25 plasebo-ryhmällä 3. vuoden kohdalla Annos: 10 µg/päivä ja plasebo	16999 + 16952	Diabetes diagnoosi *Diabeteksen ilmaantuminen kysyttiin lääkitysmuutoksen kautta	Riskisuhde 1,01 (95 % 0,94, 1,10) diabeteksen kehittymisen suhteen D-vitamiinilisa ryhmällä
Avenell ym. 2009 (Englanti ja Skotlanti) 24-62 kuukautta kestänyt satunnaistettu kontrolloitu sokkoutettu tutkimus	70-vuotta täyttäneet, jotka saaneet osteoporoosiin liittyvän murtuman	Ikä: 77 (6) Naisia: 84,7 % Paino: 65 kg (12,5) Diabeetikkoja: 8 % P-D-25: 38 nmol/l (16) -> 62 nmol/l (16) (12 kuukauden kohdalla) Annos: 20 µg/päivä ja plasebo	2649 + 2643	Primaarinen murtumat ja sekundaarinen diabetes *Diabeteksen ilmaantuminen todettiin puhelimitse ilmoitetun diabetes diagnoosin tai diabeteslääkityksen käytön perusteella	Vetosuhde 1,11 (95 % 0,77, 1,62) p= 0,57 diabetes diagnoosin suhteen D-vitamiinilisa ryhmällä Vetosuhde 0,97 (95 % 0,62, 1,54) p= 0,91 diabeteslääkityksen suhteen D-vitamiinilisa ryhmällä