



Lasten D-vitamiinilisä

Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry, 10/2002

Valtion ravitsemusneuvottelukunnan asiantuntijaryhmä ehdottaa, että D3-vitamiinia lisättäisiin kaikkiin muihin kuin pikkulasten nestemäisiin maitotuotteisiin 0,5 µg /100 ml ja kaikkiin kuluttajille myytäviin levitteisiin 10 µg /100 g.

Suomen Lastenlääkäriyhdistys kannattaa tätä ehdotusta. Samalla, ja osittain ehdotetun muutoksen seurauksena, yhdistys esittää virallisten lasten D-vitamiinilisää koskevien suositusten muuttamista seuraaviksi:

- Pikkulasten maitotuotteiden (äidinmaidonkorvikkeiden, vieroitus-valmisteiden ja lastenvellien) D–vitaminointisuositusta muutetaan niin, että suositeltu lisäys olisi 1,0 µg/100ml nykyisen 1,5 µg/100ml lisäyksen sijasta. Nykyisin Valio noudattaa voimassa olevaa suositusta, kun taas Nestlén ja Semperin tuotteisiin on lisätty vain 1,0 µg/100ml. Tämä markkinoillamme olevien tuotteiden ero vaikeuttaa ohjeistusta.
- Kaikille alle 1-vuotiaille tulisi suositella päivittäin läpi vuoden annettavaa 10 µg:n D-vitamiinilisää, pelkästään D-vitamiinia sisältävinä tippoina. Tällöin nämä lapset saisivat ruokinnastaan riippuen 12 – 20 µg vuorokaudessa. Tämä olisi täysin turvallinen vaihteluväli, koska 10 µg riittää varmasti torjumaan D-vitamiinivajauksen vain kohtalaisen säännöllisestikin saatuna, kun taas 20 µg ei säännöllisestikään saatuna olisi kenellekään haitallisen runsas määrä. Nykyisen ruokinnasta riippuvan suosituksen yksinkertaistaminen tällä tavoin on toivottavaa, koska on osoittautunut, ettei sitä monimutkaisuutensa takia noudateta yleisesti.
- 2-vuotiaille (1 vuotta täyttäneille alle 3-vuotiaille) tulisi suositella päivittäin läpi vuoden annettavaa D-vitamiini-lisää, pelkästään D-vitamiinia sisältävinä tippoina 6 µg. Tällöin nämä lapset saisivat ruokansa laadusta riippuen 8 – 16 µg vuorokaudessa. Kuitenkin niiden lasten, jotka eivät syö päivittäin maitotuotteita tai kala-ateriaa keskimäärin ainakin kerran viikossa, tulisi saada päivittäin tippoina 10 µg.
- Niiden 3 vuotta täyttäneiden lasten, jotka eivät syö päivittäin nestemäisiä (D-vitamiinoituja) maitotuotteita tai kala-ateriaa keskimäärin ainakin kerran viikossa, tulisi saada D-vitamiinia loka-maaliskuun aikana tippoina päivittäin 6 µg kasvukauden loppuun saakka. Sama koskee, ravinnosta riippumatta, tummaihoisten maahanmuuttajaperheiden lapsia.

SUOSITUKSEN PERUSTELUT

1. Fysiologista taustaa

D-vitamiini on välttämätön kalsiumin ja fosfaatin riittävälle imeytymiselle ravinnosta, ja sen kautta luuston normaalille kehitykselle, kasvulle ja ylläpidolle, sekä todennäköisesti monin muinkin tavoin elimistön normaalitoiminnalle. Arvovaltaisen asiantuntijakannan mukaan olisi luovuttava siitä käsityksestä, että riisitaudin puuttuminen osoittaisi D-vitamiinin saannin riittävyttä (Editorial 1999). Toisaalta D-vitamiinin liikamääräkin (D-hypervitaminoosi) on vahingollinen.

D-vitamiinia eli kalsiferolia saamme ravinnosta ja iholtamme, jossa sitä syntetisoituu auringon ultraviolettivalon vaikutuksesta. Alkukantainen ympäri vuoden runsaasti auringon valoa saanut ihminen ei ilmeisesti tarvinnut lainkaan ravinnon D-vitamiinia. Liikasynteesiä iholla ei pidetä mahdollisena, mutta ravinnossa, erityisesti D-vitamiiniitivisteestä, voi sitä saada haitallisia määriä. D-vitamiinia voi varastoitua runsaasti kudoksiin, joten myrkytystila voi olla pitkäkestoinen.

Kalsiferoli ei ole sellaisenaan vaikuttava, vaan vasta molekyylin muunnosten jälkeen. Maksassa osa siitä muuttuu 25-hydroksikalsiferoliksi eli kalsidioliksi. Kalsidiolia syntyy ja ilmaantuu vereen sitä enemmän mitä suurempi on elimistön saama kalsiferolimäärä. Pieni osa kalsidiolista muuttuu munuaisissa 1,25-dihydroksikalsiferoliksi eli kalsitrioliksi, jota on veressä vain n. tuhannesosa kalsidiolin määrästä. Kalsitrioli välittää normaalisti lähes kaikki D-vitamiinin vaikutukset. Kalsitriolin muodostus on tarkoin säädelty; normaalisti tärkein säätelijä on sen pitoisuus veressä. Siksi kalsitriolin määrä voi D-hypervitaminoosissa pysyä normaalina. Vaikka kalsidioli on sinänsä vain heikosti aktiivinen, aiheuttaa sen runsas liikamäärä pahankin D-hypervitaminoosin.

Jos kalsiumin ja/tai kalsitriolin pitoisuus veressä vähenee normaalia pienemmäksi, aktivoituu välittömästi lisäkilpirauhashormonin eli paratyriinin erityis, joka niinkään kiihdyttää kalsitriolin muodostusta munuaisissa edellyttäen, että siihen tarvittavaa kalsidiolia on veressä tarjolla. Lisäksi paratyriini lisää kalsiumin takaisinimeytymistä munuaisista ja vapauttaa kalsiumia ja fosfaattia luustosta.

2. Tarve, vajaus ja myrkytys

D-vitamiinin teoreettinen tarve on 3,75-8,75 µg (150-350 kansainvälistä yksikköä) päivässä niin imeväis- kuin myöhemmin lapsuusiässä. Tällä annoksella saavutetaan kliinisisä kokeissa suurin kalsiumin ja fosfaatin kartunta sekä nopein pituuskasvu. Imeväisikäiset kasvoivat hitaammin saadessaan 45-100 µg yksikköä kuin saadessaan 10 µg päivässä. Jo pienillä liikamäärillä lienee haittavaikutuksia (Stearns 1939). Oikealla annostelulla on siis vältettävä sekä vajaus että liikamäärä.

Puute, D-hypovitaminoosi, aiheuttaa kasvuiällä riisitaudin, yleissairauden, johon luuston sairauden ohella liittyy heikentynyt yleistila, lihasvelttous ja infektiokerkyys. On viitteitä siitä, että riittämätön D-vitamiinin saanti voi lisätä alttiutta sairastua tyyppin 1 diabetekseen (Hyppölä 2001). Riisitaudin alku-vaiheessa veren kalsiumpitoisuus vähenee normaalia pienemmäksi, mikä voi ilmetä kouristuskohtauksina, erityisesti

infektioiden yhteydessä. Myöhemmin lisääntynyt paratyriinieritys korjaa hypokalsemian lisäämällä kalsiumin ja fosfaatin vapautumista luustosta,; samalla se lisää fosfaatin menetystä virtsaan. Silloin taudinkuvaan liittyy veren vähentyneen kalsidiolin ja lisääntyneen paratyriinin ohella vähentynyt fosfaattipitoisuus sekä lisääntynyt alkaalinen fosfataasi. Luusto pehmenee vähitellen mineraalista köyhtyessään, seurauksena vääntyminen virhemuotoon kuormituksen alla, ja uusi hypokalsemia-vaihe.

D-hypervitamiinoosissa veren kalsiumpitoisuus suurenee liialliseksi. Hyperkalsemian oireita ovat ruokahaluttomuus, väsyneisyys, ärtyvyys, päänsärky, ummetus sekä lisääntynyt jano ja virtsamäärä. Jatkuessaan se hidastaa painon ja pituuden kasvua, ja voi aiheuttaa mm munuaisten, verisuoniston ja muiden kudosten pysyviä vaurioita. Samalla luusto voi köyhtyä mineraalistaan ja pehmetä. Koska D-vitamiini varastoituu rasvakudokseen, voivat vauriot edetä pitkään D-vitamiinin annon päätyttyä (Committee of British Paediatric Association 1956). Myrkytysoireita aiheuttavan annoksen suuruus on vaikeasti määriteltävissä, ja on yksilöllisesti vaihteleva. Yhdysvalloissa ja Englannissa D-vitamiinilisä saadaan vitamiinoiduista ruoka-aineista. Tähän liittyvä yliannostelun vaara ilmeni Englannissa 50-luvulla (Ala-Houhala ym 1988), jolloin kuvattiin 204 vaikeasti hyperkalseemista 4 – 8 kuukauden ikäistä lasta. Näiden lasten arvioitiin keskimäärin vuorokaudessa saaneen rintamaidon korvikkeesta 43 µg, viljatuotteista 37,5 µg ja kalanmaksaöljystä 17,5-20 µg, yhteensä noin 100 µg. 1990-luvulla raportoitiin maidon ja äidinmaidon korvikkeiden D-vitamiinoinnin valvonnan ali- ja yliannosteluun johtaneista vaikeuksista (Holick ym 1992, Jacobus ym 1992).

3. Seerumin kalsidiolipitoisuus D-vitamiinitaseen osoittajana

Koska seerumin kalsidiolipitoisuus heijastaa kalsiferolin saantia, on elimistön normaalissa tai lähes normaalissa tilanteessa seerumin kalsidiolipitoisuuden määrittäminen ensisijainen ja paras tapa mitata elimistön D-vitamiinitasetta.

Jo lievässä D-vitamiinin puutteessa on seerumin kalsidiolipitoisuus vähentynyt; kalsiumin ja fosfaatin imeytyminen suolistosta heikentynyt ja niiden tase elimistössä negatiivinen. Paratyriinin erityis on aktivoitunut, ja kalsiumin ja fosfaatin pitoisuudet veressä voivat paratyriinin luustovaikutuksen kautta säilyä normaaleina. Seerumin kalsitriolin määrittelyllä ei ole tässä tilanteessa juurikaan arvoa; sen pitoisuus voi olla normaali tai normaalia pienempi.

D-vitamiinin liikamäärä ilmenee seerumin ylisuuren kalsidiolipitoisuuden ohella ensin seerumin kalsiumpitoisuuden suurentumisena yli normaalin. Seerumin kalsidiolipitoisuuden tulkinta on ongelmasta, koska sen optimaalista tasoa eri ikäisillä ei varmuudella tiedetä. Sen pitoisuus näet vaihtelee väestöstä toiseen riippuen auringonvalon määrästä ja pukeutumisesta sekä niukan auringonvalon alueilla siitä, onko ravintoa täydennetty D-vitamiinilisäyksellä vai ei (Garabédian ym 1993). Normaalin ja selvästi normaalia pienemmän pitoisuuden rajan määrittelyssä auttaa seerumin paratyriinimääritys: riittävän D-vitamiinin saannin osoittajana voidaan pitää sitä, että paratyriinitaso ei ole normaalia suurempi. Tällä perusteella on Yhdysvalloissa aikuisväestössä määriteltä seerumin kalsidiolin normaalipitoisuuden alarajaksi 37,5 nmol/l, lievää vajausta osoittavaksi pitoisuudeksi 20-37,5 nmol/l, ja vaikeaa vajausta

osoittavaksi alle 21 nmol/l:n pitoisuudet (Thomas ym. 1998). Äskettäin on kuitenkin esitetty hyvin perusteltu vaatimus aikuisten optimaalisen alueen alarajan nostamiseksi tasolle 80-100 nmol/l (Vieth 1999). Niinpä USA:n virallisesti iäkkäille ihmisille suositettu D-vitamiinilisä on äskettäin nostettu kolminkertaiseksi (Editorial 1999). Liikapitoisuuden rajasta ei ole aikuistenkaan osalta yksimielisyyttä, mutta äskettäisen laajan kirjallisuustutkimuksen (Vieth 1999) mukaan se on terveillä henkilöillä ainakin yli 140 nmol/l. Tämä taso näyttää aikuisilla edellyttävän 250 µg:n luokkaa olevan kalsiferolimäärän päivittäistä saantia. Englannissa on aikaisemmin esitetty hoitoa vaativan vajauksen ylärajaksi 12,5 nmol/l (Mawer 1980).

Pikkulasten seerumin normaalin kalsidiolin pitoisuuden rajoista ei löydy tutkimuksia. Toisaalta tiedetään, että 10 µg:n säännöllinen päivittäinen saanti ravinnossa torjuu riisitautin myöskin niukasti auringonvaloa iholleen saavassa imeväisikäisessä lapsiväestössä, jopa 2,5 µg saattaa olla siihen riittävä (Committee on Nutrition 1963; Harrison ja Harrison 1979). Turvallinen annosalue näyttää imeväisiässä olevan kapeampi kuin myöhemmin: 100 µg:n ja jopa sitä pienemmänkin päiväannoksen pitkäaikaisen saannin on todettu aiheuttaneen myrkytysoireita. Kuitenkin vain pienellä osalla 100 µg päivittäin saaneista lapsista tuo annos osoittautui liialliseksi (Chesney 1990). Yksilölliset erot ovat siis ilmeisesti merkittäviä ainakin imeväisikäisten tarpeessa, tarkemmin tuntemattomasta syystä

Toisaalta on mahdollista, että niukka, joskin havaittavien luustomuutosten torjumiseen riittävä annos voi altistaa osteoporoosin kehittymisen vuosikymmeniä myöhemmin (Editorial 1999). Siksi olisi aiheellista varmistaa, ettei vanhemmilla lapsilla eikä murrosikäisillä nuorilla esiinny suboptimaalisia veren kalsidiolipitoisuuksia.

4. Lasten D-vitamiinilisä ja sen tuloksellisuus Suomessa

1940-luvulla riisitautia oli runsaasti, ja saksalaisen mallin mukaisesti tulivat käyttöön lihakseen toistuvasti annetut suuret D-vitamiiniannokset. Sittemmin niistä todettiin aiheutuneen jopa kuolemaan johtaneita myrkytyksiä. 1940-luvun lopulla suositeltiin annettavaksi päivittäin suun kautta 60-100 µg. Tämän käytännön ajalta on raportoitu kaksi imeväisikäisen D-vitamiinimyrkytystapausta (Hallman ym 1964). Vuonna 1964 vähennettiin suositeltu annos 50 µg:aan. Vuonna 1974 lääkintöhallitus suositteli 25 µg annettavaksi päivittäin alle 2 viikon iästä 2 vuoden ikään ja, ”mikäli jatketaan”, vanhemmille kasvuikäisille 12,5-25 µg, yli vuoden ikäisille ei kuitenkaan kesäkuukausina. Vaihtoehtona oli antaa 5-10 ml kalanmaksaöljyä. Nykyinen suositus on 10 µg päivittäin alle 2-vuotiaille, kuitenkin 2-10 dl äidinmaidon korviketta tai vitaminoitua lastenvelliä saaville vain 6 µg; haluttaessa voidaan jatkaa 10 µg:n antoa talvisin vielä 2-5-vuotiaille. Tämä suositus on monimutkaisuutensa takia herättänyt hämmennystä lastenneuvoloiden asiakkaissa ja henkilöstössä. Pohjoismaiden ministerineuvoston suositus vuodelta 1996 on 10 µg alle 4-vuotiaille ja 5 µg 4-6-vuotiaille.

Liika-annostukseen viittaavaa ei 50 µg:n tai sitä pienempää päivittäistä D-vitamiinilisää saavilla lapsilla ole raportoitu Suomesta eikä muualtakaan. Siksi on ilmeistä, että liika-

annostelun vaaraa on liioiteltu ja voimassa oleva suositus on siksi tehty liian monimutkaiseksi.

Riisitauti oli vuosikymmenien ajan hävinneenä. 1980-luvulla tehdyn selvityksen ja kliinisen kokemuksen perusteella riisitautia todetaan jälleen monia tapauksia vuosittain alle 2-vuotiailla lapsilla, useimmiten imeväisiän varhaista tautimuotoa hypokalseemisten kouristusten syynä. Kyseessä ovat tavallisesti perheet, jotka ovat pitäneet lääkkeitöntä lapsen hoitoa luonnonmukaisena, tai jotka eivät ole saaneet riittävää ohjausta neuvolassa. Joitakin tapauksia on todettu 2-vuotta täyttäneillä, syynä erityisruokavalio (maidoton tai kasvisruokavalio) tai maahanmuuttajaperheen tummaihoisuus ja vanhempien epätietoisuus erillisen D-vitamiinilisän tarpeesta Suomen oloissa (Ala-Houhala ym. 1995).

5. Lasten ja äitien seerumin kalsidiolipitoisuuksista Suomessa

Annettaessa rintaruokinnan aikana ryhmälle lapsia päivittäin 10 µg:n D-vitamiinilisä syntymästä 15-20 viikon ikään, suureni seerumin kalsidiolipitoisuus keskiarvoon 45 nmol/l, ja annoksen ollessa 25 µg keskiarvoon 57 nmol/l. Kukaan lapsista ei jäänyt alle tason 12,5 nmol/l. Näiden ryhmien välille ei ilmaantunut eroa seerumin kalsium-, fosfaatti-, alkaalinen fosfataasi-, tai paratyriinipitoisuuksissa (Ala-Houhala ym 1985).

Rovaniemellä, Kuopiossa ja Tampereella mitattiin seerumin kalsidiolipitoisuuksia 564 terveeltä 2-17-vuotiaalta lapselta, jotka eivät saaneet D-vitamiinilisää. Pitoisuudet olivat merkittävästi pienempiä talvella (keskimäärin 33 nmol/l) kuin kesällä (68 nmol/l). Ne olivat pienempiä 11-17-vuotiailla kuin 6-10- ja 2-5-vuotiailla. Pitoisuuden 12,5 nmol/l alle jäi näissä ikäryhmissä vastaavasti 23,5%, 16,8% ja 7,5% lapsista, mutta heillä ei havaittu normaalista poikkeavia seerumin alkaalisen fosfataasin, kalsiumin tai fosfaatin pitoisuuksia (Ala-Houhala ym 1984).

Turussa seurattiin 191 terveen 9-15-vuotiaan tytön seerumin kalsidiolipitoisuuksia. Tutkimuksen alussa helmi-maaliskuussa 1997 ryhmän keskiarvo oli 33,9 nmol/l; 68 %:lla tytöistä pitoisuus oli alle 37,5 nmol/l, 13 %:lla alle 20 nmol/l ja 2,2 %:lla jopa alle 10 nmol/l. 3 kuukauden ajan loka-tammikuussa vähintään 4 päivänä viikossa annettu 10 µg:n D-vitamiinilisä ei merkittävästi lisännyt heidän kalsidioli-pitoisuuksiaan eikä vähentänyt alle 20 nmol/l arvojen yleisyyttä (Lehtonen-Veromaa ym. 1999).

Umpimätkäistetyssä 8-10-vuotiaiden prepubertaalisten koululaisten kaksoissokkotutkimuksessa annettiin 10 µg/vrk D-vitamiinilisä tai lumelääkettä 13 kk ajan. Jakson päättyessä talvella oli seerumin kalsidiolipitoisuus keskimäärin 71 nmol/l D-vitamiinilisän saaneessa ryhmässä ja 43 nmol/l lume-ryhmässä. Alle 13 nmol/l:n pitoisuuksia tai normaalia suurempia paratyriinipitoisuuksia ei todettu. Ryhmien välillä ei ollut eroa seerumin kalsium-, fosfaatti-, alkaalinen fosfataasi- tai paratyriini-pitoisuuksissa eikä luun mineraalitiheydessä (Ala-Houhala 1988).

Kouluikäisillä, erityisesti murrosikäisillä lapsilla esiintyy siis huolestuttavan pieniä pitoisuuksia, joskaan ei muita merkkejä D-vitamiinin vajauksesta. Suunniteltu maitotuotteiden ja levitteiden D-vitamiinointi voi poistaa tämän ongelman niiltä lapsilta, jotka käyttävät näitä tuotteita.

Synnyttäjillä ja heidän vastasyntyneillä lapsillaan on todettu alle 20 nmol/l:n pitoisuuksia (Ala-Houhala 1985). Raskauteen liittyy merkittävä luukato (Holmberg-Marttila 2001). Päivittäinen 10 µg:n D-vitamiini-lisä olisi siis raskauden ja imetyksen aikana suotava ja joka tapauksessa turvallinen. Suunniteltu maito-tuotteiden ja levitteiden D-vitamiinointi tulisi todennäköisesti kylläkin korjaamaan pienimmät pitoisuudet edellyttäen, että a.o. äidit käyttävät niitä. Lisätutkimukset ovat joka tapauksessa aiheellisia, jotta mahdollinen ongelma saadaan korjattua. Äidin raskaudenaikaisesta D-vitamiinivajauksesta seuraa lapsen synnynnäinen D-vitamiinivarastojen vaje. Imettävän äidin päivittäinen 25µg:n D-vitamiinilisä ei vähennä lapsen D-vitamiinilisän tarvetta (Ala-Houhala ym. 1985).

YHTEENVETO

Valtion ravitsemusneuvottelukunnan asiantuntijaryhmän ehdotus, D3-vitamiinin lisäämisestä kaikkiin muihin kuin pikkulasten nestemäisiin maitotuotteisiin ja kaikkiin kuluttajille myytäviin levitteisiin on hyvä, koska se voi luotettavasti toteutettuna varmistaa odottavien ja imettävien äitien sekä imeväisien ohittaneiden lasten oikeaa D-vitamiinin saantia. Samalla tulisi imeväisten ja pikkulasten D-vitamiinilisän suositusta muuttaa nykyistä yksinkertaisemmaksi ja nyt ehdotetun yleisen D-vitamiinoinnin huomioon ottavaksi. Näin tehtäessä ei aiheuteta kenellekään D-vitamiinin liikasaannin vaaraa. Perusterveydenhuollon tulisi riittävästi tukea suositusten noudattamista imeväisten ja pikkulasten osalta.

Kirjallisuutta:

Ala-Houhala M. 25-hydroksyvitiini D taso raskauden aikana ja imetyksen aikana ilman tai ilman äidin tai lapsen vitamiini D:n lisäystä. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:220-226

Ala-Houhala M, Koskinen T, Koskinen M, Visakorpi JK. Double blind study on the need for vitamin D supplementation in prepubertal children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:89-93

Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi JK. Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch Dis Childh* 1986, 61:1159-63

Ala-Houhala M, Parviainen MT, Pyykkö K, Visakorpi JK. Serum 25-hydroksyvitiini D taso Suomessa 2-17-vuotiaissa lapsissa. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:232-236

Ala-Houhala M, Sorva R, Pelkonen A, Johansson C, Ståhlberg M-R, Hakulinen A, Lautala P, Visakorpi JK, Perheentupa J. Riisitautin uusi tuleminen - esiintyvyys, diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 1995;111:337-44

Chesney RW. Requirements and upper limits of vitamin D intake in the term neonate, infant, and older child. *J Pediatr* 1990;116:159-166

Committee of British Pediatric Association. Hypercalcaemia in infants and vitamin D. *Brit Med Jour* 1956; July 21:149

Committee on Nutrition. The prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D. *Pediatrics* 1963;31:512-525

Editorial (Heaney RP). Lessons for nutritional science from vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1999;69:825-826

Garabédian M, Balsan S, David L. Parathyroid hormone, vitamin D, and calcitonin. *Kirjassa Pediatric Endocrinology, 2. painos*. Baltimore: Williams & Wilkins 1993; 496-509

Hallman N, Hultin H, Visakorpi JK. Riisitaudin ennakkotorjunnasta. *Duodecim* 1964;80;185-189

Harrison HE, Harrison HC. Disorders of Calcium and Phosphate Metabolism in Childhood and Adolescence. Philadelphia: Saunders 1979: 160-163

Holick MF, Shao Q, Liu WW, Chen RC. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *New Engl J Med* 1992;326:1178-1181

Hyppönen E. Growth and nutrition in the etiology of type 1 diabetes. Väitöskirja, *Acta Universitatis Tamperensis* 831, Tampere 2001.

Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, ym. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *New Engl J Med* 1992;326:1173-1177

Lehtonen–Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Hakola P, Viikari J. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr* 1999;53;746-551

Mawer EB. Clinical implications of measurements of circulating vitamin D metabolites. *Clinics Endocrinol Metab* 1980; 9:63-79

Stearns G. The mineral metabolism of normal infants. *Phys Rev* 1939;19:415-438

Thomas KM, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC ym. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *New Engl J Med* 1998;338:777-783

Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-856