

# D-vitamiin – taasleitud oluline tervisemõjur

Mart Kull, Riina Kallikorm,  
Margus Lember – TÜ sisekliinik,  
TÜ Kliinikumi sisekliinik

**Võtmesõnad:** D-vitamiin, hüpvitamiin, riskirühmad

**D-vitamiini avastamine on seotud rahhiidi laialdase levikuga 20. sajandi alguses. Kalamaksa antirahhiitiliste omaduste avastamine ning toiduainete rikastamine D-vitamiiniga aitasid rahhiidi möödunud sajandi keskpaigaks enam-vähem elimineerida. Viimase aastakümne jooksul oleme tunnustajaks aga D-vitamiini n-ö taasleidmisele seoses selle vitamiini mitmete uudsete toimete avastamisega inimorganismis.**

D-vitamiini madalat taset seostatakse nüüdseks suurema riskiga haigestuda kasvajatesse, diabeeti, *sclerosis multiplex*'i, infarkti, tuberkuloosi ja teistesse infektsioonidesse. Kaltsiumi bilansi parandamise ja lihasjõudluse tõusu läbi vähendab D-vitamiin osteoporoosist tingitud luumurde. Ülevaates on esitatud kehtivad seisukohad optimaalse ja D-vitamiini madala taseme defineerimisel ning andmeid hüpvitamiinooosi levimuse kohta Eestis.

Inimkond on päikese kasulikkust tähele pannud juba ammu. Hippokrateski ütles, et kõige kasulik on elada mäe päikese-poolsel küljel. See oli aeg, kui D-vitamiini ei teatud veel midagi. 1918. aastal leiti

kalamaksaõli rahhiidivastane toime (1). Kaltsiumivaegusest tingitud rahhiit oli väga sage probleem arenenud riikide lastel 20. sajandi alguses. Möödunud sajandi kolmekümnendatel selgus, et ultraviolet- (UV) kiirgusega on võimalik muuta toiduaineid (eriti rasvasemaid) rahhiiti ravivaks (2) ning pandi alus toiduainete rikastamisele D-vitamiiniga. D-vitamiini keemilise struktuuri tuvastas kümmekond aastat hiljem Saksa professor Adolf Windaus, kes sai D-vitamiini uurimise eest ka Nobeli auhinna (1928. a). Erinevate toiduainete rikastamine D-vitamiiniga ja kalamaksaõli laialdane kasutamine tagasid selle, et arenenud lääneriikides muutus rahhiiti haigestumine väga harvaks.

## D-VITAMIINI AINEVAHETUS

Organismis on D-vitamiini sünteesiks vajalik UV-kiirgus, mille toimele tekib nahas 7-dehüdrokolesteroolist  $D_3$ -previtamiin. See muutub nahas soojuse toimele  $D_3$ -vitamiiniks ja transporditakse maksa, kus selle hüdroksüülimisel tekib prohormoon 25(OH) D-vitamiin ehk kaltsidiol. Kaltsidiol on peamiseks tsirkuleerivaks D-vitamiini vormiks organismis ja on kasutusel ka organismi D-vitamiini reservi indikaatorina. D-vitamiini retseptori (VDR) suhtes on kaltsidioolil aga väga madal afiinsus. Bioloogiliselt aktiivne, 1,25(OH) D-vitamiin ehk kaltsitriool sünteesitakse kaltsidioolist peamiselt neerudes. Kaltsitriool on kõrge afiinsusega ja spetsiifilisusega VDRi suhtes ja sarnaselt teiste steroidhormoonidega mõjutab otseselt geeniekspres-

siooni rakutuumas (3). Peamised D-vitamiini poolt reguleeritavad geenid on seotud rakutsükli regulatsiooniga, DNA reparatsiooniga, prolifererumisega, diferentseerumisega, apoptoosiga, rakkude membraantranspordi, ainevahetusega, adhesiooniga, oksüdatiivse stressi ning samuti immuunvalkude ja teiste struktuurvalkude sünteesiga (4).

### D-VITAMIIN JA LUUD

D-vitamiin on oluline kaltsiumi homoöstaasi regulaator. Ta soodustab toidus sisalduva kaltsiumi imendumist ning reabsorptsiooni proksimaalsetest neerutuubulitest, reguleerides niimoodi organismi kaltsiumi bilanssi. D-vitamiini seondumisel vastava retseptoriga (VDR) peensoole limaskestas rakkude pinnal suureneb neis rakkudes kaltsiumi siduva valgu kontsentratsioon ja selle tulemusel intensiivistub kaltsiumi sisene mine raku. Optimaalne kaltsiumi imendumine soolest toimub D-vitamiini kontsentratsiooni 80 nmol/l korral (5). Madala D-vitamiini taseme puhul organismis hakkab kompensatoorselt suurenema paratüroidhormooni (PTH) produktsioon, mille eesmärk on hoida seerumi kaltsiumitaset normis. Hüpvitamiinosisega kaasneva sekundaarse hüperparatüroidismi tagajärjel tekib luude ainevahetuse aktiveerumine resorptsiooniprotsesside domineerimisega.

Kaltsiumi ainevahetuse häiretega on seotud mitmed luude haiguslikud seisundid: osteoporoos, osteomalaatsia ja rahhiit. Viimane neist, mis on valdavalt tingitud madalast D-vitamiini tasemest kasvavas organismis, on imikute toidusegude D-vitamiiniga rikastamise ning toidulisandite kasutamise arenenud riikides muutunud väga harvaks haiguseks, kuid selle esinemissagedus on hakanud jälle suurenema (6). Osteoporoos, tingituna üha vananevast rahvastikust ja lääneliku elustiili levimisest, on väga sage probleem. Üle maailma põeb osteoporoosi üle 200 miljoni inimese, sellega seotud reieluukaclamurrud on üheks

juhtivaks haigestumust, suuremust ja sellega kaasnevalt tervishoiu kulusid suurendavaks rahvatervise probleemiks. On kinnitust leidnud, et D-vitamiini lisamanustamine vähendab oluliselt luumurdude esinemissagedust (7, 8). D-vitamiini positiivne toime luude ainevahetusesse avaldub nii luude mineraliseerumiseks vajamineva kaltsiumi reservi parandamise kui ka otseselt luude anabolismi stimuleerimisena (9). Lisaks on leitud, et D-vitamiin aitab luumurde vältida, mõjutades lihaste kontraktiilsust, aidates nii vähendada kukkumisi (10, 11). D-vitamiini toime suhtes on kõige tundlikumad Ib ehk kiiret tüüpi vöötlihasrakud, mis on olulised just kehaasendi kontrolli ning tasakaalu säilitamisel (12).

### D-VITAMIINIGA SEOTUD HAIGUSED – UUED HÜPOTEESID

Praeguseks on lisaks kaltsiumi ainevahetuse regulatsioonile tuvastatud veel mitmed muud D-vitamiini rollid organismi elutegevuses. Leitud on organismi madala D-vitamiini taseme seosed vähki haigestumise/suremuse, infektsioonide, ateroskleroosi, diabeedi, *sclerosis multiplex*'i ja mitmete teiste haigustega, mis on viinud n-ö D-vitamiini taasavastamiseni.

Epidemioloogilised uuringud seostavad D-vitamiini madalat taset pahaloomuliste kasvajate suurenenud levimuse ja suremusega. Kõige rohkem on uuritud D-vitamiini mõju rinnanäärme-, jämesoole- ja eesnäärme kasvajatele (13, 14). Uuringutes on D-vitamiini lisamanustajatel võrreldes platseebo saajatega oluliselt väiksem risk kasvajate tekkeks ning juba diagnoositud kasvajate puhul positiivne mõju prognoosile (14). Peamised mehhanismid, mida seostatakse D-vitamiini kasvavastase toimega, hõlmavad rakkude diferentseerumise, rakutsükli, apoptoosi, neoangiogeneesi ja proto-/antionkogeeni taseme regulatsiooni.

Huvitavaid andmeid on ka D-vitamiini seoste kohta mitmete muude haigustega. Piirkondades, kus päikese UV-kiirgust on

vähem, on kindlaks tehtud oluliselt suurem autoimmuunsete haiguste esinemisrisk (15). Lastel, kes saavad esimese eluaasta jooksul D-vitamiini (2000 IU/p), on diabeeti haigestumise suhteline risk oluliselt madalam (16). Naistel, kes tarvitavad regulaarselt D-vitamiini (400 IU/p), on oluliselt väiksem risk haigestuda *sclerosis multiplex*'i (17) ja reumatoidartriiti (18).

D-vitamiini antiproliferatiivseid toimeid kasutatakse efektiivselt ka dermatoloogias, kus toopiliste D-vitamiini analoogidega (kaltsipotriool) ravitakse psoriaasi. Kaltsipotriooli ja selle analoogide toopilisel kasutamisel väheneb naha proliferatiivne aktiivsus ning paraneb keratinotsüütide diferentsseerumine, mis on aluseks selle ravimiklassi terapeutilisele toimele psoriaasi ravis (19, 20).

D-vitamiini toime infektsioonidele ja immuunsüsteemile on teada pikka aega. 1903. a sai Niels Finsen Nobeli auhinna, sest alustas nahatuberkuloosi (*lupus vulgaris*) ravimist päikesekiirgusega. Makrofaagid, omades 1-alfa hüdroksülaasi, on samuti võimelised konverteerima kaltsidiooni kaltsitriooliks, mis mõjutab makrofaagide võimet surmata mükobakterid jt mikroobe. Lisaks makrofaagidele reguleerib D-vitamiin ka mitmete immunomoduleerivate tsütokiinide (IL-12, TGF-B1) ning antikehade sünteesi plasmarakkude poolt. Epidemioloogilised uuringud on kinnitanud suuremat haigestumust tuberkuloosi, grippi ning teistesse ülemiste hingamisteede infektsioonidesse madala D-vitamiini tase-mega isikutel (21, 22).

D-vitamiin, reguleerides reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS), osaleb vererõhu regulatsioonis. D-vitamiini taseme tõstmine hüpertooniaga isikutel vähendab nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku keskmiselt 6 mm Hg võrra (23). Uuringud on näidanud, et lisaks vererõhu regulatsioonile on D-vitamiinil roll ka lipoproteiinide ainevahetuse regulatsioonis (24), silelihasrakkude proliferatsioonis ja ateroskleroosi väljakujunemises (25). Rasket

D-vitamiini puudust seostatakse müokardiinfarkti suurema riski ja infarkti suremuse riski tõusuga (26, 27).

Oluline on märkida, et mitmed praeguseks leitud seosed pärinevad epidemioloogilistest uuringutest. Seetõttu on ennatlik väita, et D-vitamiini lisamanustamine hoiab ära infarkti, vähki, diabeeti või *sclerosis multiplex*'i haigestumise. Selleks puuduvad piisavad kliinilised uuringud ning seniste uuringute andmed on veel kohati vastuolulised. Hüpooteesid on aga huvipakkuvad ja palju kliinilisi uuringuid on käimas.

#### D-VITAMIINI ALLIKAD JA PÄEVANE VAJADUS

Inimesel on D-vitamiini võimalik saada kahel viisil: selle sünteesist nahas ja toiduga/toidulisanditega. Peamiseks allikaks on päikeselt lähtuva UVB-kiirguse toime nahas tekkiv D-vitamiin. Suvised keskpäevase päikese kiirguse 10–15 minutise toime vältel kätele ja näole sünteesitakse nahas 800–1000 rahvusvahelist toimeühikut (IU) D-vitamiini, millest piisab, et katta täiskasvanud inimese päevane vajadus (800 IU). Niisama kaua kestev kogu keha päevitamine samades tingimustes annab D-vitamiini keskmiselt 10 000–15 000 IU. Vaatamata D-vitamiini sünteesi efektiivsusele nahas ei ole võimalik päikese käes viibides toksilist D-vitamiini kogust saada. Selleks on organismis spetsiaalsed kaitsemehhanismid. D-vitamiini süntees väheneb oluliselt pärast esmast 8–10 minutist ja peaaegu lakkab pärast 20 minutist päikese käes viibimist. See tähendab, et tekib tasakaal sünteesitava ja inaktiveeritava D-vitamiini vahel (29). Samuti väheneb D-vitamiini sünteesi kiirus nahas organismi vananedes ja pärssub oluliselt päikesekaitsekreemide kasutamisel (nt päikesekaitse faktori SPF8 kasutamisel säilib < 5% maksimaalsest sünteesikiirusest nahas). Oluline on siiski silmas pidada ka kõrvaltoimeid, mis on seotud liigse „päikese-  
setarbimisega“. Kindel seos on leitud lame-rakulise ja basaalrakulise nahavähi ning liigse päevitamise vahel (30). Päikesepõ-

letus noores eas suurendab oluliselt melanoomi riski. Lisaks nahavähile põhjustab liigne päikesekiirgus naha enneaegset vananemist ja soodustab silmahaiguse katarakt kujunemist. Seetõttu peetakse päevitamise ohutumaks D-vitamiini allikaks toitu ning toidulisandeid (31).

Toiduainetest sisaldab D-vitamiini enamik kalatooteid (lõhe, forell, heeringas, kalamaksaõli). Vähesel määral on D-vitamiini ka maksas, munas, mõnedes seeneliikides. D-vitamiini piisava reservi tagamiseks ainuüksi toiduga peaks kalatooteid tarvitama aga regulaarselt ning eelistama kuumutamata kalaröögasid, kus D-vitamiini sisaldus on suurim. Kuna see pole aga enamasti võimalik, kasutavad mitmed riigid (sh Soome, Rootsi, Norra, USA, Kanada jt) toiduainete rikastamist D-vitamiiniga. Selle eesmärgiks on suurendada toiduga saadava D-vitamiini hulka. Levinumad tooted, millesse D-vitamiini lisatakse, on margariinid, piim, juust, helbed ja mahlad. Lisaks rikastatakse D-vitamiiniga kõiki laste piimasegusid, et tagada imikueas D-vitamiini piisav tase organismis.

#### D-VITAMIINI VÄHESUS

Viimase kümne aasta jooksul on arusaam organismi D-vitamiini piisavast tasemest muutunud. Pikka aega peeti organismi normaalseks D-vitamiini tasemeks nivood, mis takistab kaltsiumiainevahetuse olulist häirumist, s.t rahhiidi, osteomalaatsia väljakujunemist ja selleks on vere kaltsidioli tase 25 nmol/l (10 ng/ml). Kaltsiumi ainevahetuse muutused algavad aga juba D-vitamiini taseme langemisel alla 80 nmol/l (5, 32). Seda kinnitavad ka uuringud eestlaste hulgas, kus D-vitamiini kontsentratsioonide langemise korral veres alla 80 nmol/L võib juba märgata mõnedel isikutel kõrvalkilpnäärme hormooni aktiivsuse suurenemist (33). Praegu peetakse optimaalseks D-vitamiini tasemeks veres 75 nmol/l (30 ng/ml), D-vitamiini vähesuseks täiskasvanutel taset alla 50 nmol/l. D-vitamiini raskeks puudu-

seks (ehk avitaminoosiks) peetakse selle veretaset 25 nmol/l, mida varem peeti normi alampiiriks.

D-vitamiini puudus ja D-vitamiini vähesus on Eesti täiskasvanud elanikkonna hulgas laialt levinud. 2007. a Tartu Ülikooli sisekliiniku korraldatud uuringus leiti kehtivate kriteeriumide alusel talvel raske D-vitamiini puudus (avitaminoos) 8%-l ja vähesus 73%-l täiskasvanutest (33). Optimaalne D-vitamiini tase leiti talvel vaid 3%-l inimestest. Suvine D-vitamiini tase on ootuspäraselt kõrgem, kuid ka siis on ligi kolmandikul (29%) rahvastikust hüpoavitaminoos ning optimaalne on D-vitamiini tase vaid 12%-l.

Põhjused peituvad suuresti Eesti kliimas ja geograafilises asendis. D-vitamiini süntees käivitub nahas tingimustes, kus päevane kiirgusintensiivsus on > 200 J ühe ruutmeetri kohta. Riikides, kus aastane UVB-kiirgusintensiivsus on pikka aega sellest madalam, on D-vitamiini süntees võimalik vaid väheste kuude jooksul aastas. Eestis (59° põhjalaiuskraadi) võib selline „D-vitamiini talv“ mõnedel aastatel kesta septembri lõpust mai keskpaigani (34). Arvestades D-vitamiini lühikest poolväärtusaega seerumis (~ 25–30 päeva) ning tagasihoidlikke reserve rasvkoes (kuni 2 kuud), vajab suur osa eestlasi talvisel perioodil D-vitamiini lisamanustamist.

#### HÜPOVITAMIINOOSI RISKIRÜHMAD

Üle maailma esineb madal D-vitamiini tase hinnanguliselt ligi ühel miljardil inimesel. Ennekõike on riskirühmadeks isikud, kes terviselikel või muudel põhjustel ei saa viibida piisavalt päikese käes. Sageli on nendeks just eakamad inimesed, kellel on kaasvalt suurem risk ka D-vitamiinitundlike haiguste esinemise (osteoporoos, kasvajak, hüpertensioon jt) suhtes. Eriti suur risk on põhjamaade elanikel, kuna neis piirkondades on UV-kiirgusintensiivsus pikka aega madal. Lisaks suurendavad mitmed haigused ja seisundid hüpoavitaminoosi riski veelgi.

Tähelepanu väärivaks riskirühmaks on rasedad. Naaberriikide andmetel on kuni 70% rasedatest väga madala (< 25 nmol/L) D-vitamiini tasemega (35). Kuna raseduse vältel tuleb kaltsiumiga varustada ka arenevat loodet, siis on sellel perioodil ema organismi kaltsiumivajadus oluliselt suurenenud. Ebapiisav D-vitamiini hulk raseduse vältel võib aga põhjustada lootel luude arenguhäireid, mis kanduvad edasi lapseikka (35, 36). Samuti võib ema raseduseaegne madal D-vitamiini tase mõjutada lapse diabeedi ja teiste autoimmuunsete haiguste arengu riski (37). See viitab D-vitamiini olulisele rollile juba organismi varastes arenguetappides, mil hüpovitaminoosil on potentsiaalselt täiskasvanuikka ulatuvad tagajärjed. Madal D-vitamiini tase võib mõjutada ebasoodsalt ka raseduse üldist kulgu (38, 39).

#### **D-HÜPOVITAMINOOSI KUJUNEMIST SOODUSTAVAD TEGURID**

- D-vitamiini vähenenud biosüntees nahas. See esineb sagedamini vanemaelastel ja tumeda nahatüübiga inimestel, samuti neil, kes kasutavad sagedasti päikese-kiirguse eest kaitsvaid kreeme või kel on naha fotosensitiivsus.
- Vähenenud biosaadavus võib olla tingitud vitamiini imendumishäiretest nagu see esineb tsöliaakia, Crohni tõve või teiste seedetraktihaiguste korral. Ka rasvumise korral võivad esineda vitamiini imendumishäired.
- Ainult rinnatoidul olevad imikud ja enneaegsed vastsündinud, samuti rasedusaegse hüpovitaminoosiga emade lapsed võivad olla enam ohustatud D-hüpovitaminoosist.
- Kiirenenud vitamiini katabolismi ja sellest tulenevat hüpovitaminoosi seostatakse mitmete ravimite (antikongul-sandid, glükokortikoidid, HAART, statiinid) pikaajase kasutamisega.
- Suurem Ca-vajadus/-tarbimine seoses raseduse ja rinnaga toitmise-ga võib põhjustada D-hüpovitaminoosi.

- Vähenenud 25-(OH) vitamiin D või 1,25(OH) vitamiin D süntees, nt maksa funktsioonihäirete või kroonilise neerupuudulikkuse korral võib olla samuti hüpovitaminoosi põhjuseks.

#### **KOKKUVÕTE JA SOOVITUSED**

D-vitamiini võime reguleerida kaltsiumi ainevahetust, rakutsükli, reniini-, insuliini-, tsütokiinide, immunoglobuliinide, neurotransmitterite ning katelitsidiini-produktsiooni on tõenäoliselt põhjuseks, miks tänapäeval nii paljude haiguste puhul leidub seos madala D-vitamiini tasemega. Arvestades hüpovitaminoosi suurt levimust Eestis, tuleks kaaluda toiduainete rikastamist D-vitamiiniga. Selline praktika on juba mitmetes lähiriikides (sh Soome, Rootsi ja Norra). Laialt levinud soovitus vältida suvel suure nahavähiriski tõttu päikese käes viibimist põhjustab muid D-vitamiini allikaid soovitamata paraku tervisele rohkem kahju kui kasu (40). Viimasel ajal leiab mitmete meditsiini erialaorganisatsioonide, sh ka dermatoloogiaühenduste (nt Aust-raalia dermatoloogianõukogu) infoallikatest soovitusi mõõdukaks suviseks ekspositsiooniks UV-kiirgusele. Seega pole ka Eesti inimestel põhjust päikest paaniliselt karta. Siinsetel laiuskraadidel on see peamiseks, sageli isegi ainsaks D-vitamiini allikaks. Kuigi kunstlik UV-kiirgus (solaariumid) käivitab samuti nahas D-vitamiini sünteesi, on solaariumide kasutamine seotud naha päikese põletuse suure riskiga. Soovitatav on ohutumate allikate olemasolu korral solaa-riume kui võimalikke D-vitamiini allikaid vältida.

Kuna madal D-vitamiini tase on kõige suuremaks probleemiks kevadtalvisel hooajal, võiks just siis soovitada sukaudsete D-vitamiinipreparaatide kasutamist. Kindlasti vajavad sellel perioodil D-vitamiini lisaks kõik D-hüpovitaminoosi riskirühmad, kelleks kõige sagedamini on tubase eluviisiga ja väheliikuvad isikud.

*mart.kull2@kliinikum.ee*

## KIRJANDUS

1. Mellanby E, Cantag MD. Experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;196:407–12.
2. Steenbock H. The induction of growth promoting and calcifying properties in a ration by exposure to light. *Science* 1924;60:224–5.
3. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:2685–95.
4. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726–76.
5. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142–6.
6. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062–72.
7. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469.
8. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;11;293:2257–64.
9. Gardiner EM, Baldock PA, Thomas GP, et al. Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage. *FASEB J* 2000;14:1908–16.
10. Bischoff-Ferrari HA, Wison-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;28;291:1999–2006.
11. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752–8.
12. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187–94.
13. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468–83.
14. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586–91.
15. Ponsoy AL, McMichael A, van dM, I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;27:71–8.
16. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.
17. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;13;62:60–5.
18. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72–7.
19. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). *Arch Dermatol* 1989;125:1647–52.
20. Perez A, Chen TC, Turner A, et al. Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin d3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;134:238–46.
21. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095–6.
22. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129–40.
23. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709–10.
24. Carbone LD, Rosenberg EW, Tolley EA, et al. 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. *Metabolism* 2008;57:741–8.
25. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39–48.
26. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340–9.
27. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–11.
28. Grant WB. A critical review of Vitamin D and Cancer: A report of the IARC Working Group. *Dermatol Endocrinol* 2009;1:25–33.
29. de Gruijil FR. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer* 1999;35:2003–9.
30. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, et al. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer* 1990;65:2811–7.
31. Gilchrist BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2008;88:570S–7S.
32. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1706S–9S.
33. Kull M Jr., Kallikorm R, Tamm A, et al. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health* 2009;9:22.
34. Eerme K, Veismann U, Ansko I, et al. Year-to-year variations of the vitamin D synthesis related UV-B radiation in Estonia in autumn and spring. *SPIE Proceedings* 2006;6362:303–9.
35. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytintantti T, et al. Maternal Vitamin D Status Determines Bone Variables in the Newborn. *J Clin Endocrinol Metab* Feb 5, 2010. doi:1210/jc.2009-1391.
36. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;367:36–43.
37. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses* 2010;74:71–5.
38. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3517–22.
39. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.019
40. Grant WB, Garland CF, Holick MF. Comparisons of estimated endemic burdens due to insufficient solar ultraviolet irradiance and vitamin D and excess solar UV irradiance for the United States. *Photochem Photobiol* 2005;81:1276–86.

## SUMMARY

## Vitamin D rediscovered

Vitamin D attracted scientific interest during the widespread epidemic of rickets at the beginning of the 20th century. Since then the skeletal benefits of this vitamin have been well established. However, several non-classical functions of vitamin D have only recently been elucidated: the ability of vitamin D to regulate the cell cycle and immunity, its influence on the production of

renin, insulin, cytokines, neurotransmitters and cathelicidin. In the light of these new and diverse physiological functions of the „sunshine vitamin“ the threshold for insufficiency has been raised to 75 nmol/L (30 ng/mL). Using these new criteria for insufficiency, a large proportion of the Estonian population is shown to have sub-optimal vitamin D levels in winter.