

Osmo Viinämäki,  
 FT, sairaalakemisti  
[osmo@24.fi](mailto:osmo@24.fi)  
 040-5025469

Julkaistu 27.8.2008

## **D-vitamiini: Puutteellisesti ymmärretty, turhaan pelätty**

### **JOHDANTO**

Ihmiskunta on lähes koko olemassaoloaikansa elänyt eteläisemmillä leveysasteilla kuin mitä Suomi sijaitsee, ollut ulkoilmassa suurimman osan päivästä ja ilmeisesti käyttänyt vaatetusta, joka on antanut auringolle hyvän mahdollisuuden valmistaa ihon kautta D-vitamiinia. Vasta viimeisien satojen vuosien aikana on lisääntynyt urbanisaatio katkaissut tämän käytännön. Ihmiset ovat siirtyneet paljolti työskentelemään sisätiloissa, ulkoilun määrä on selvästi vähentynyt ja terveellisen perusravinnon laatu on heikentynyt.

### **SAANTI JA METABOLIA**

D3-vitamiinia (kolekalsiferolia) saadaan joko ihon kautta auringosta tai ravinnosta, kuten rasvaisista kaloista, kananmunasta, meijerituotteista ja ravintolisistä (vitamiinivalmisteista ja kalaöljystä). Kasvikunnan tuotteet, kuten hiivat ja eräät sienet, esimerkiksi suppilovahverot sisältävät D2-vitamiinia (ergokalsiferolia). Yhdysvalloissa ja Australiassa ergokalsiferoli on pääasiallinen D-vitamiinin muoto. Kuitenkin se on potentiaalisesti toksisempi ja tehottomampi kuin kolekalsiferoli<sup>1</sup>.

Iholla auringon ultraviolettia B-säteiden aiheuttama altistus saa aikaan reaktioketjun, jossa ihon 7-dehydrokolesteroli muuttuu esivitamiini D3:ksi, joka puolestaan muuttuu lämmön vaikutuksesta D3-vitamiiniksi. Seuraava reaktioketjun vaihe tapahtuu maksassa, jossa muodostuu 25-hydroksi-D3-vitamiini 25(OH)D:ta eli kalsidiolia. Tätä D-vitamiinin muotoa mitataan laboratoriossa arvioitaessa D-vitamiinin riittävää määrää elimistössä.

Kalsidioli sitoutuu kantajaproteiiniinsa (Vitamin D binding protein, VDBP) ja muuttuu edelleen munuaisissa 1,25-dihydroksi-D3-vitamiiniksi eli kalsitrioliksi. Kalsitrioli on D-vitamiinin biologisesti aktiivinen muoto. Sillä on kyky sitoutua erityiseen spesifiseen sitoutumiskohtaan, reseptoriin, joita on monissa soluissa (Vitamin D receptor, VDR). Kalsitriolin määrä verenkierrossa on noin tuhat kertaa pienempi kuin kalsidiolin. Kalsitriolia voi muodostua paikallisesti myös muissa soluissa ja kudoksissa. Juuri tämä mahdollistaa D-vitamiinin monet terveysvaikutukset<sup>2,5</sup>.

### **TEHTÄVÄT**

Kalsitriolin perinteisenä tehtävänä on lisätä kalsiumin ja fosforin imeytymistä suolistosta, lisätä luusolujen kypsymistä, mobilisoida luuston kalsiumvarastoja ja vähentää parathormonin (PTH) eritystä. PTH:n matalat pitoisuudet edistävät ja ylläpitävät terveyttä ja toisaalta korkeat PTH:n pitoisuudet ovat yhteydessä sydän- ja aivoinfarktiin sekä verenpaineeseen<sup>3,4</sup>. D-vitamiinin puute johtaa kohonneeseen PTH:n kautta siihen, että kalsiumia otetaan luusta, joka haurastuu ja murtumariski suurenee<sup>5</sup>. "Kalsiumparadoksin", mukaan D-vitamiinin tai kalsiumin puute johtaessaan PTH:n pitoisuuden ja kalsiumin nousuun, voi olla yhteydessä sokeritautiin, neurologisten sairauksien, pahanlaatuisten kasvainten tai rappeuttavien nivelsairauksien syntyyn<sup>6</sup>.

D-vitamiinin epätyypilliset ominaisuudet johtuvat VDR:den olemassaolosta monissa soluissa ja kudoksissa. Nämä rakenteet voivat itse valmistaa kalsitriolia, eivätkä ne siten ole riippuvaisia munuaisista veren mukanaan tuoman kalsitriolin määrästä. Tällaisia soluja

on rinta- ja eturauhasessa, keuhkoissa, iholla, imusolmukkeissa, paksusuolella, haimassa, lisämunuaisissa ja aivoissa<sup>7,8</sup>. Soluja ja kudoksia, joilla on solutumassa, sytosolissa tai solukalvossa D-vitamiinireseptoreja ovat haimasolut, monosyytit, muuntuneet B-solut, aktivoituneet T-solut, hermosolut, eturauhasen, munasarjojen, aivolisäkkeen ja aortan endoteelin solut<sup>9,13</sup>. Tästä suuresta solujen ja kudosten määrästä, jotka pystyvät itsenäisesti metaboloimaan D-vitamiinia, voidaan päätellä että D-vitamiinilla on laajat mahdollisuudet osallistua aineenvaihdunnan ja sairaustilojen toiminnan ja patofysiologian säätelyyn. Esimerkkeinä ovat D-vitamiinin vaikutukset lukuisiin geeneihin, erikoisesti kypsymiseen ja erilaistumiseen vaikuttaviin geeneihin<sup>10</sup>, ja tämä voi osaltaan selittää aurinkoaltistuksen (D-vitamiini) ja syöpäkuolleisuuden käänteistä suhdetta<sup>11,12</sup>. D-vitamiini näyttää osallistuvan hermovälittäjäaineiden toimintaan, mikä näkyy sen edullisena antidepressiivisenä<sup>13</sup> ja kouristuksia estävänä<sup>14</sup> vaikutuksena. D-vitamiini säätelee myös immuunivastetta, sillä se vähentää tulehdusta<sup>15,16</sup>, vaimentaa tai estää tiettyjä autoimmuunisairauksia<sup>17-19</sup>, vähentää syövän riskiä<sup>11</sup> ja mahdollisesti vähentää infektiosairauksien, kuten äkillisen keuhkokuumeen riskiä lapsilla<sup>20</sup>.

## D-VITAMIININ TERVEYSVAIKUTUKSIA

### Sydän- ja verisuonisairaudet

Sydänverisuonisairauksista johtuvat kuolemat ovat yleisempiä talvella, pohjoisimmilla leveysasteilla ja matalilla paikoilla, ja kaikkiin näihin liittyy D-vitamiinin riittämätön saanti<sup>21</sup>. Sydänkohtauksen riski on kaksi kertaa suurempi henkilöillä, joiden 25(OH)D pitoisuus on alle 32 nmol/l kuin niillä, joilla pitoisuus on tätä suurempi<sup>22</sup>. Laajassa, 18 225 miehen aineistossa 454 miestä sai 10 vuoden aikana sydäninfarktin tai kuolemaan johtaneen sydäntaudin. Sydäninfarktin riskin ja seerumin D-vitamiinipitoisuudella oli käänteinen korrelaatio. Matalimpaan seerumipitoisuuteen (alle 37 nmol/l) liittyi 2.4-kertainen riski infarktin saamiseen verrattuna riittävään seerumipitoisuuteen (yli 75 nmol/l)<sup>23</sup>. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla todettiin merkittävästi matalammat D-vitamiinipitoisuudet kuin terveillä verrokeilla<sup>24</sup>. D-vitamiinin puute yhtenä sydänkohtauksen syynä on dokumentoitu lukuisissa raporteissa<sup>25-29</sup>.

### Korkea verenpaine

Jo pitkään on tiedetty, että verenpaine on korkeampi talvella kuin kesällä, se lisääntyy mentäessä kauemmaksi päiväntasaajalta ja että siihen vaikuttaa ihon pigmentaatio<sup>30</sup>. D-vitamiinin matala seerumipitoisuus altistaa verenpainetaudille<sup>31</sup>. Annettaessa verenpainepotilaille UV-valoa kolmasti viikossa kuusi viikkoa, potilaiden seerumin D-vitamiinipitoisuus nousi 167 % ja verenpaine laski samalla merkittävästi<sup>32</sup>. Myös suhteellisen pienet D-vitamiiniannokset (20 µg) suun kautta otettuina laskivat sekä verenpainetta että sydämen lyöntinopeutta kahdessa kuukaudessa<sup>33</sup>.

### Tyypin 1 diabetes

Eläinkokeissa D-vitamiinilla on saatu merkittäviä myönteisiä vaikutuksia. Yli 10 000 vuonna 1966 syntyneen pohjois-suomalaisen lapsen seurantatutkimuksessa Hyppönen ym.<sup>17</sup> osoittivat, että annettaessa päivittäin D-vitamiinia 50 µg alle vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille lapsille, oli ykköstyypin diabeteksen riski 80% pienempi kuin lapsilla, jotka saivat D-vitamiinia vähemmän tai ei lainkaan.

## **Tyypin 2 diabetes**

D-vitamiinin matala pitoisuus liittyy insuliiniresistenssiin ja haiman betasolujen toimintahäiriöön diabeetikoilla ja nuorilla aikuisilla, jotka ovat muuten terveitä. Aterianjälkeinen verensokeripitoisuus on merkittävästi pienempi sellaisilla terveillä aikuisilla, joilla on suuri seerumin D-vitamiinipitoisuus, kuin henkilöillä, joilla on pieni seerumin D-vitamiinipitoisuus<sup>34</sup>. Verrattaessa metformiiniin, joka parantaa insuliiniherkkyyttä 13%, korkeampi seerumin D-vitamiinipitoisuus parantaa insuliiniherkkyyttä 60%. Kymmenellä tyypin 2 diabetesta sairastavalla naisella, jotka saivat D-vitamiinia 33 µg/pv kuukauden ajan, insuliiniherkkyys parani 21 %<sup>34</sup>.

## **Luu-niveltulehdus**

D-vitamiinia käytetään yleisesti osteoporoosin estämisessä ja hoidossa, mutta harva lääkärikään tietää, että luu-niveltulehduksen, joka on yleisin niveltulehduksen muoto, eteneminen vähentyy riittävällä D-vitamiinin annostuksella. Eräässä tutkimuksessa lonkkatulehdus eteni nopeammin niillä, joiden seerumin D-vitamiinipitoisuus oli alle 75 nmol/l<sup>35</sup>.

## **Multippeliskleroosi (MS tauti)**

MS tauti on harvinainen päiväntasaajan alueella, mutta yleisempi pohjoiseen mentäessä. Eräässä tutkimuksessa annettiin kymmenelle MS-potilaalle kaksi vuotta tukilääkitystä, johon kuului päivittäin 1000 mg kalsiumia, 600 mg magnesiumia ja 125 µg D-vitamiinia (20 grammasta turskan maksaöljyä), taudin paheneminen hidastui<sup>18</sup>. Tämä on yksi harvoista ihmisillä tehdyistä tutkimuksista, joka oli riittävän pitkä ja jossa käytettiin kyllin suurta D-vitamiinin annostusta. Toisessa tutkimuksessa 39 MS-potilaalle annettiin kuusi kuukautta 800 mg kalsiumia ja 25 µg D-vitamiinia päivässä, jolloin havaittiin vähäinen anti-inflammatorinen vaikutus<sup>36</sup>.

## **Masennus**

Vuodenaikaan liittyvä häiriö on eräs masennuksen ilmenemismuoto, jossa alakuloisuus syntyy tai pahenee talvikuukausien aikana samalla kun kirkkaan valon ja auringon määrä sekä veren D-vitamiini ovat pienimmillään. Äskettäin osoitettiin, että 2500 ug kerta-annos D-vitamiinia oli paljon tehokkaampi hoidettaessa vuodenaikaan liittyvää masennusta kuin kuukauden mittainen valoterapia<sup>37</sup>. Samoin, D-vitamiinin annoksella 10-20 ug/pv 44 henkilölle saatiin merkittävä paraneminen mielialaan<sup>13</sup>.

## **Epilepsia**

Epileptiset kohtaukset voivat liittyä D-vitamiinin puutteeseen<sup>38</sup>. Se voi alentaa kohtausten kynnystä ja lisätä kohtausten esiintyvyyttä. Monet kouristuksia estävät lääkkeet häiritsevät kalsitriolin muodostumista munuaisissa ja edistävät sen eritystä virtsaan. Nämä lääkkeet voivat johtaa D-vitamiinin puutteesta aiheutuviin epileptisiin kohtauksiin<sup>39</sup>. Toisaalta, annettaessa ergokalsiferolia 107–430 µg/pv, kohtausten tiheys voi vähetä merkittävästi<sup>14</sup>.

## **Migreeni**

Kalsium osallistu verisuoniston tonuksen sekä veren hyytymisen säätelyyn. Näistä molemmat ovat muuttuneet migreenipotilailla. Thys-Jakobs kuvasi kaksi tapausta, joissa kuukautisiin liittyvän migreenikohtausten esiintymistiheys, kesto ja vaikeus vähenivät annettaessa 1200 mg kalsiumia ja 30-40 µg D-vitamiinia päivässä naisille, joiden seerumin D-vitamiinipitoisuus oli pieni<sup>40</sup>.

### **Monirakkulaisen munasarjan oireyhtymä**

Oireyhtymälle on tunosomaista monirakkulaiset munasarjat, kuukautisten puuttuminen, hirsuitismi (karvankasvu), insuliiniresistenssi ja lihavuus. Eläinkokeiden mukaan kalsium on olennainen tekijä varhaismunasolun aktivoitumiselle ja kypsymiselle. Tutkimuksessa, johon osallistui 13 monirakkulaisen munasarjan oireyhtymän naista ja joiden seerumin D-vitamiinipitoisuus oli pieni, annettiin päivittäin 1500 mg kalsiumia ja viikoittain 1 340 µg D2-vitamiinia. Tämä annostus normalisoi kolmessa kuukaudessa hoito-ohjeita noudattaneiden naisten kuukautiset ja hedelmällisyyden<sup>41</sup>.

### **Luurankoli hasten kiputila**

Potilailla, joilla on vammasta johtumaton pitkäaikainen luurankoli hasten kiputila, on usein D-vitamiinin puutostila. Eräässä aineistossa 93 %:lla 150 potilaasta, joilla oli pysyvä, epäspesifinen luurankoli hasten kiputila, oli selvä D-vitamiinin vaje<sup>42</sup>. Masood ym.<sup>43</sup> havaitsivat yleisen D-vitamiinin puutostilan lapsilla, joilla oli raajakipu ja joilla D-vitamiini lievitti niitä kolmessa kuukaudessa. 299 potilasta, joilla oli alaselkäkipuja ja samanaikaisesti 83%:lla matala seerumin D-vitamiinipitoisuus, saivat 125-250 µg D-vitamiinia päivässä. Kolmessa kuukaudessa lähes kaikkien selkäkipu väheni<sup>44</sup>. Elina Hyppösen tutkimusryhmän mukaan matala D-vitamiinin pitoisuus näyttää olevan yhteydessä naisten kroonisiin kiputiloihin<sup>45</sup>.

### **Syövän esto ja kuolleisuus**

Auringonvaloaltistuksen ja syövän käänteisen yhteyden osoitti Apperly jo vuonna 1941<sup>12</sup>. D-vitamiini näyttää suojaavan myös ennen aikaiselta kuolemalta, ja kääntäen, liian vähäinen pitoisuus seerumissa (alle 44 nmol/l) näyttää lisäävän kuolleisuutta, jopa 26 % verrattuna yli 80 nmol/l:n pitoisuuteen<sup>46</sup>. D-vitamiini ehkäisee syöpää vaikuttamalla solujen kypsymiseen ja solukuolemaan liittyviin mekanismeihin. Niitä säätelee D-vitamiinireseptori ja entsyymivaikutukset<sup>47</sup>. Myös synteettisillä D-vitamiinijohdannaisilla voi olla vaikutusta ihmisen syövässä<sup>48</sup>. Liian vähäinen auringon valon ja siten D-vitamiinin vähäinen saanti ovat yhteydessä moniin syöpäkuolemiin<sup>11</sup>. Näitä syöpälajeja ovat rinta-, suolisto-, munasarja-, eturauhas-, virtsarakko-, nielu-, munuais-, keuhko-, haima-, peräsuoli-, maha- ja kohtusyöpä sekä non-Hodgkin lymfooma. Grant on arvioinut, että riittävä altistus auringolle tai riittävä D-vitamiinin saanti pelastaisi Yhdysvalloissa vuosittain yli 23000 ihmistä syöpäkuolemalta.

Suomessa Kansanterveyslaitoksen ja Suomen syöpärekisterin yhteistutkimus vuosilta 1980–2005 osoitti, että ammattikalastajat ja heidän puolisonsa elivät pidempään kuin muu väestö. Tutkimuksessa oli 6410 mieskalastajaa ja 4260 kalastajan vaimoa.

### **ANNOSTUS JA PITOISUUDET VERESSÄ**

D-vitamiinista puhuttaessa käytetään kahdenlaisia yksikköjä, mikrogrammoja (µg) ja kansainvälisiä yksikköä (IU, International Unit, ky). Niiden vastaavuus on 10 µg=400 IU. Riittävää D-vitamiinin annostusta voidaan arvioida yhtäältä tarkastelemalla auringonvalosta saatavaa määrää ja toisaalta D-vitamiinin vaikutusta seerumin PTH:n tasoon. Tavallista menettelyä, jossa mitataan väestön vitamiinipitoisuudet ja määritetään niiden perusteella ns. viitealue, ei voi soveltaa tässä tapauksessa, sillä normaaliväestön D-vitamiinipitoisuus on liian matala.

Auringon otto kokovartalolle lähellä päiväntasaajaa tuottaa 15 minuutissa annoksen, joka vastaa 100–500 µg D-vitamiinia<sup>49,50</sup>. Puolen tunnin altistus, tuottaa jo 1 250 µg D-vitamiinia vain vähän pigmentoituneissa henkilöissä, mutta tummaihoiset vaativat viisinkertaisen ajan saadakseen saman annoksen<sup>50</sup>.

Suun kautta otettavan sopivan D-vitamiiniannoksen määrä riippuu monista tekijöistä. Näitä

ovat maantieteellinen sijainti, saatu aurinkoaltistus, ruumiin paino, ihon pigmentaatio, nautitun ravinnon laatu, imeytymisen tehokkuus ja käytetyt lääkkeet. Esimerkiksi kouristuksia estävät lääkkeet tyhjentävät elimistön D-vitamiinivarastot<sup>39</sup>.

Suomessa viranomaissuositus vuorokaudessa on 0-2 vuotiaalle 10 µg, 3-60 vuotiaalle 7,5 µg ja yli 60 vuotiaalle sekä raskaana oleville ja imettäville 10 µg. Seurantatutkimukset, joissa on verrattu suomalaisten D-vitamiinitalannetta talvina 2002 ja 2004 osoittavat, että D-vitamiinin saanti on edelleenkin talvisaikaan riittämätöntä kaikilla ikään ja sukupuoleen katsomatta, kun seerumin 25-OH-D-pitoisuuden tavoitteeksi asetetaan 80 nmol/l<sup>51-53</sup>.

Pelkkää kasvisravintoa käyttävät ovat D-vitamiinipuutoksen riskiryhmä.

Suomessa on lisätty vuodesta 2003 alkaen D-vitamiinia maitoon (100 g sisältää 0,5 µg) ja margariiniin (100 g sisältää 10 µg). Jos pelkästään näillä täyttäisi edes jotenkin päivän tarpeen, pitäisi päivittäin juoda kaksi litraa maitoa tai syödä 100 g margariinia.

D-vitamiini on huomattavan turvallista<sup>54</sup> kuten myös vuoden 2008 suomalaisessa Käypä hoito –suosituksessa todetaan: varmasti turvallinen annos D-vitamiinia on 50 µg/pv.

Fysiologisenä ylärajana voitaneen pitää 250 µg, jonka voi saada ottamalla aurinkoa 15 minuuttia. Auringosta ei voi saada liian paljon D-vitamiinia, sillä elimistö hajottaa yli menevän osan.

Kalsiumin imeytyminen on ihanteellista silloin kun D-vitamiinin pitoisuus seerumissa on vähintään 80 nmol/l<sup>55</sup>. D-vitamiinin päiväannos 20-25 µg tuottaa seerumipitoisuuden 75 nmol/l<sup>56</sup>. D-vitamiinin yhteydessä on hyvä ottaa kalsiumia. Valtion ravitsemusneuvottelukunta suositaa (2005) otettavaksi 800–900 mg kalsiumia D-vitamiinin kanssa.

D-vitamiinin saantisuositus ja käytännön saanti ovat nykyisellään liian pieniä. Alle 6 kuukauden ikäiset suomalaiset vauvat saavat ilmeisesti riittävästi D-vitamiinia (keskimäärin 11 µg/pv), mutta sen jälkeen alkaa saanti olla liian niukkaa, niin että kolmevuotiaat saavat enää 4 µg/pv<sup>57</sup>. Laitoshoidossa olevilla vanhuksilla on yleisesti hyvin matalat D-vitamiinipitoisuudet (alle 25 nmol/l) ja ne laskevat edelleen iän myötä<sup>58, 59</sup>.

Riittävästä D-vitamiinin määrästä ei ole vielä päästy yksimielisyyteen. Se lienee jossain 20 ja 250 µg/pv välillä. D-vitamiinin yliannostelusta on varoiteltu, mutta myrkytyksiä ei ole raportoitu runsaankaan auringon oton jälkeen eikä haittavaikutuksia ole esiintynyt suun kautta otetuilla 250 µg:n päiväannoksilla (mikä jäljittelee auringon tuottamaa määrää), jolloin seerumipitoisuus on yli 200 nmol/l<sup>60</sup>. Toksisia vaikutuksia ei ole esiintynyt annettaessa päivittäin 100 µg tai viikoittain 1 250 µg<sup>61,62</sup>. Holick<sup>63</sup> suositaa jopa kahta lihakseen annettavaa 12 500 µg:n annosta vuodessa ehkäisemään D-vitamiinin puutosta. Tästä kertyy 25 000 µg vuosiannos, joka on lähes 10 kertaa suurempi kuin nykyisin suomalaisille työikäisille aikuisille suositeltu päiväannos 7,5 µg. Nykyisin katsotaan, että päiväannos 250 µg on turvallinen aikuisille jatkuvassa käytössä<sup>64</sup>.

Aurinkosuoja-voiteilla on se haittavaikutus, että ne estävät D-vitamiinin muodostumisen iholla. Jo suojakerroin 8 estää vitamiinin tuoton 95-prosenttisesti<sup>65</sup>.

D-vitamiinista voi saada täyden hyödyn vain pitkäaikaisessa käytössä mieluiten vähintään 5–9 kk ajan. Seerumin pitoisuus asettuu tietylle tasolle vasta 3–4 kuukauden kuluttua annostuksen aloittamisesta<sup>61</sup> ja edulliset kliiniset ja biokemialliset muutokset ilmenevät vasta sen jälkeen.

Kuten edellä olevasta ilmenee, D-vitamiinilla on erittäin laaja vaikutuskirjo. Ainoa varma keino saada selville, onko saanti riittävää, on mittauttaa seerumin D-vitamiinin eli kalsidiolin eli 25(OH)D:n pitoisuus veriseerumissa. Nykyisin nestekromatografista menetelmää pidetään D-vitamiinimittauksen ”kultaisena standardina”. D-vitamiinin puute koskee yli puolta kaikista aikuisista ja lähes kaikkia ikääntyneestä väestöstä. D-vitamiinin puute on nykyajan epidemia, joka olisi helposti ja edullisesti ehkäistävissä ja hoidettavissa.

D-vitamiinin seerumipitoisuudelle on määritelty seuraavat raja-arvot:  
(yksikkö nmol/l tarkoittaa nanomoolia/litra verta)

Selvä puute: alle 40 nmol/l,

Riittämätön saanti: 40–75 nmol/l,

Tavoitetaso 75–130 nmol/l

Liian korkea pitoisuus yli 250 nmol/l.

## Kirjallisuutta

Tämä artikkeli perustuu osittain yleiskatsaukseen: "The clinical importance of vitamin D (cholecalciferol): a paradigm shift with implications for all health care providers", kirjoittajina Vasquez A, Manso F ja Cannell J lehdessä *Alternative Therapies* 2004;10: 28-36.

1. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.
2. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(5):912-9.
3. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(1):69-74.
4. Sato Y, Kaji M, Metoki N, Satoh K, Iwamoto J. Does compensatory hyperparathyroidism predispose to ischemic stroke? *Neurology*. 2003;60(4):626-9.
5. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92: 4-8.
6. Fujita T. Calcium paradox: consequences of calcium deficiency manifested by a wide variety of diseases. *J Bone Miner Metab*. 2000;18(4):234-6.
7. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):362-71.
8. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):888-94.
9. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89(5):552-72.
10. Holick MF. Calcium and Vitamin D. Diagnostics and Therapeutics. *Clin Lab Med*. 2000;20(3):569-90.
11. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*. 2002;94(6):1867-75.
12. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res*. 1941;1:191-5.
13. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;135(4):319-23.
14. Christiansen C, Rodbro P, Sjo O. "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. *Br Med J*. 1974;2(913):258-9.
15. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4623-32.
16. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, Aganna E, Price CP, Boucher BJ. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002;95:787-96.
17. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
18. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*. 1986 Oct;21(2):193-200.
19. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223(3):230-3.
20. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(4):563-7.
21. Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol*. 1981;10(4):337-41.
22. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*. 1990;19(3):559-63.
23. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1174-80.
24. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:105-12.
25. Gulati S, Bajpai A, Juneja R, Kabra M, Bagga A, Kalra V. Hypocalcemic heart failure masquerading as dilated cardiomyopathy. *Indian J Pediatr*. 2001;68(3):287-90.
26. Brunvand L, Haga P, Tangsrud SE, Haug E. Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency? *Acta Paediatr*. 1995;84(1):106-8.
27. Kini SM, Pednekar SJ, Nabar ST, Varthakavi P. A reversible form of cardiomyopathy. *J Postgrad Med*. 2003;49(1):85-7.

28. Olgun H, Ceviz N, Ozkan B. A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Turk J Pediatr.* 2003;45(2):152-4.
29. Price DI, Stanford LC Jr, Braden DS, Ebeid MR, Smith JC. Hypocalcemic rickets: an unusual cause of dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2003;24(5):510-2.
30. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension.* 1997;30(2 Pt 1):150-6.
31. Scragg R, Sowers MF, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, Ethnicity, and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertension.* 2007;20(7):713-9.  
Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352(9129):709-10.
32. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1633-7.
33. Chiu KC, Chu A, Vay LWG, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:820-5.
34. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003;57(4):258-61.
35. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, Nevitt MC. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 1999;42(5):854-60.
36. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol.* 2003;134(1-2):128-32.
37. Gloth FM 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999;3(1):5-7.
38. Johnson GH, Willis F. Seizures as the presenting feature of rickets in an infant. *Med J Aust.* 2003;178(9):467; discussion 467-8.
39. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA. Loss of seizure control due to anticonvulsant-induced hypocalcemia. *Ann Pharmacother.* 2004;38(6):1002-5.
40. Thys-Jacobs S. Vitamin D and calcium in menstrual migraine. *Headache.* 1994 Oct;34(9):544-6.
41. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids.* 1999;64(6):430-5.
42. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1463-70.
43. Masood H, Narang AP, Bhat IA, Shah GN. Persistent limb pain and raised serum alkaline phosphatase the earliest markers of subclinical hypovitaminosis D in Kashmir. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1989;33(4):259-61.
44. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine.* 2003;28(2):177-9.
45. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hyppönen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis.* Online julkaisu 2008 Aug 12. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7553833.stm>
46. Melamed L, Michos ED, Post W, et al. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med.* 2008;168 (15):1629-1637.
47. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs--a brief overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;253(1-2):247-54.
48. Trouillas P, Honnorat J, Bret P, Jouvret A, Gerard JP. Redifferentiation therapy in brain tumors: long-lasting complete regression of glioblastomas and an anaplastic astrocytoma under long term 1-alpha-hydroxycholecalciferol. *J Neurooncol.* 2001;51(1):57-66.
49. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5):842-56.
50. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):717-26.
51. Viljakainen HT, Natri A-M, Kärkkäinen M ym. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J Bone Miner Res* 2006;21:836-44.
52. Välimäki VV, Löyttyniemi E, Välimäki MJ. Vitamin D fortification of milk products does not resolve hypovitaminosis D in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr,* painossa.
53. Pekkarinen T, Turpeinen U, Hämäläinen E, Löyttyniemi E, Alfthan H, Välimäki MJ. Vitamin D status of Finnish elderly women: effect of educational program, sunny summer, and vitamin D fortification of milk products. Lähetetty julkaistavaksi.
54. Standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington DC, 1997.
55. 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.
56. Dawson-Hughes B, Hearney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16: 713-6.

57. Räsänen M, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S et al. Intake of vitamin D by Finnish children aged 3 months to 3 years in relation to sociodemographic factors. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60: 1317-22.
58. Fardellone P, Sebert JL, Garabedian M et al. Prevalence and biological consequences of vitamin D deficiency in elderly institutionalized subjects. *Rev -Rhum Engl Ed* 1995;62: 576-81.
59. Reginster J-Y, Deroisy R, Pirene H et al. High prevalence of low femoral bone mineral density in elderly women living in nursing homes or community dwelling: a plausible role of increased parathyroid hormone secretion. *Osteoporosis Int* 1999;9: 121-8.
60. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.*2003;77(1):204-10.
61. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351: 805-6.
62. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:288-94.
63. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type I diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005;98: 1024-7.
64. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R: Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85: 6-18.
65. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J et al. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D: a preliminary study. *Arch Dermatol* 1988;124: 1802-4.