

Vitamin D

Bør forsyningen i den danske befolkning bedres?

Lone Banke Rasmussen, Veterinær- og Fødevaredirektoratet

Gitte Laub Hansen, Sundhedsstyrelsen

Ernst Hansen, Veterinær- og Fødevaredirektoratet

Bente Koch, Veterinær- og Fødevaredirektoratet

Leif Mosekilde, Med. Endokrin. Afd., Århus Amtssygehus

Christian Mølgård, Forskningsinstitut for Human Ernæring

Ole Helmer Sørensen, Osteoporosecentret, Kommunehospitalet

Lars Ovesen, Veterinær- og Fødevaredirektoratet

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri

Veterinær- og Fødevaredirektoratet

© Veterinær- og Fødevaredirektoratet
December 1998
ISBN 87-90599-31-4
ISSN 1397-9787
Publikation nr. 246

Tryk: Quickly Tryk A/S
Oplag: 500
Pris: 100 kr.
Publikationen kan købes hos boghandleren eller hos:
SI - Statens Publikationer
Postboks 1103
1009 København K
Tlf. 33 37 92 28
Fax 33 37 92 80
E-post sp@si.dk

Indholdsfortegnelse

FORORD	5
KOMMISSORIUM	6
DELTAGERE I ARBEJDSGRUPPE	7
RESUME	8
SUMMARY	10
1. INDLEDNING	13
1.1 BAGGRUND	13
1.2 KEMI	15
1.3 VITAMIN D PRODUKTIONEN I HUDEN.....	15
1.4 OPTAGELSEN AF VITAMIN D FRA TARMEN.....	17
1.5 TRANSPORT AF VITAMIN D.....	17
1.6 OMSÆTNINGEN AF VITAMIN D.....	18
1.7 REGULERING AF DANNELSEN AF VITAMIN D.....	19
1.8 DEN PERIFERE EFFEKT AF 1,25(OH) ₂ D.....	21
1.9 OSTEOPOROSE	22
1.10 VITAMIN D MANGEL.....	25
1.11 VURDERING AF VITAMIN D STATUS	28
1.12 VITAMIN D STATUS	29
1.13 FOREKOMST AF VITAMIN D I LEVNEDSMIDLER	31
1.14 ANBEFALET INDTAGELSE	34
1.15 DANSKERNES INDTAGELSE AF VITAMIN D	35
2. TILSKUD AF VITAMIN D OG KNOGLESTATUS	37

2.1 VOKSNE	37
2.2 BØRN	40
2.3 KONKLUSION	41
3. HVORDAN KAN VITAMIN D FORSYNINGEN BEDRES?	43
3.1 KOSTÆNDRINGER	43
3.2 SOLEKSPONERING	45
3.3 KOSTTILSKUD MED VITAMIN D	45
3.4 BERIGELSE AF KOSTEN MED VITAMIN D	46
3.5 REGULERING AF VITAMIN D	50
4. ANDRE POSITIVE OG NEGATIVE VIRKNINGER AF VITAMIN D.....	53
4.1 POSITIVE VIRKNINGER AF ØGET VITAMIN D INDTAGELSE	53
4.2 HYPERVITAMINOSE.....	54
5. DISKUSSION OG KONKLUSION.....	57
5.1 DISKUSSION	57
5.2 KONKLUSION	59
5.3 OPFØLGNING.....	60
6. REFERENCER.....	63

Forord

Levnedsmiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen nedsatte i 1996 en arbejdsgruppe vedrørende osteoporose og livsstilsfaktorer. Den arbejdsgruppe konkluderede bl.a. at der var behov for at se nærmere på, om vitamin D indtagelsen i befolkningen generelt, eller hos særlige grupper, burde øges, og i givet fald hvordan. Nærværende arbejdsgruppe blev derfor nedsat med dette formål i foråret 1998.

Arbejdsgruppen blev sammensat af personer med relevante sundhedsvidenskabelige specialer. Gruppen bestod således af 2 læger med speciale inden for endokrinologi/osteoporose, en læge med speciale inden for børneernæring, foruden 3 personer med en kost og ernæringsmæssig indgangsvinkel, en med lovgivningsmæssig indgangsvinkel samt en med en toksikologisk indgangsvinkel. Veterinær- og Fødevaredirektoratet, Afdeling for Ernæring (Institut for Fødevareundersøgelser og Ernæring) havde sekretariatsfunktion og formandsskab.

Arbejdsgruppen har i alt holdt 5 møder.

Rapporten har været sendt til kommentering hos en række enkeltpersoner med speciale inden for området, samt hos relevante medicinske selskaber. Der var bred enighed om rapportens konklusioner.

Kommissorium

Arbejdsgruppen arbejdede ud fra følgende kommissorium

- 1) Er der behov for en generel øgning af befolkningens vitamin D indtagelse? Er der behov for øgning af vitamin D indtagelsen hos afgrænsede grupper i befolkningen? Vil en øgning i vitamin D indtagelsen nedsætte forekomsten af osteoporose?
- 2) Hvis svarene under 1) er bekræftende, hvordan kan vitamin D indtagelsen da mest hensigtsmæssigt øges? Hvad er fordele og ulemper ved de forskellige metoder (kostrådgivning, berigelse, tilskud), og hvilket niveau skal indtagelsen i givet fald øges til?
- 3) Er der nogen risiko ved at øge vitamin D indtagelsen i befolkningen generelt eller hos afgrænsede grupper? Vil nogle få en u hensigtsmæssig høj vitamin D indtagelse?
- 4) Hvordan følger man mest hensigtsmæssigt op på det foreslåede initiativ?

Deltagere i arbejdsgruppe

Overlæge, dr. med. Leif Mosekilde, Medicinsk endokrinologi, Århus Amtssygehus

Overlæge, dr. med. Ole Helmer Sørensen, Osteoporosecentret, Kommune-hospitalet

Læge, forskningsadjunkt, ph d Christian Mølgaard, Forskningsinstitut for Human Ernæring, Den Kgl. Veterinær og Landbohøjskole

Cand. brom. ph d Gitte Laub Hansen, Sundhedsstyrelsen

Dyrlæge Ernst V. Hansen, Institut for Fødevarsikkerhed og toksikologi, Afd. for Almen Toksikologi, Veterinær- og Fødevaredirektoratet

Civilingeniør Bente Koch, 5. kt., Veterinær- og Fødevaredirektoratet

Afdelingsforstander Lars Ovesen, Institut for Fødevareundersøgelser og Ernæring, Afd. for Ernæring, Veterinær- og Fødevaredirektoratet

Cand. scient. Lone Banke Rasmussen, Institut for Fødevareundersøgelser og Ernæring, Afd. for Ernæring, Veterinær- og Fødevaredirektoratet

Resume

Vitamin D's vigtigste funktion er at opretholde tilstrækkeligt høje koncentrationer af kalcium og fosfat i blodet til at sikre optimale forhold for funktionen af nerver og muskler, og for kalciumindlejringen i skelettet. Vitamin D mangel er derfor blandt risikofaktorerne for osteoporose. Osteoporose er en knoglesygdom karakteriseret ved lav knoglemasse og ændringer i knoglevævet, som medfører nedsat styrke og øget risiko for knoglebrud. I Danmark er der f.eks. 13.000 indlæggelser årligt pga. hoftebrud, langt de fleste forårsaget af osteoporose.

Indtagelsen af vitamin D er lav i forhold til anbefalingen. Da vitamin D også dannes via solesponering af huden er indtagelsen fra kosten ikke afgørende, hvis man kommer udendørs dagligt i sommerhalvåret. Ældre producerer dog 2-3 gange mindre vitamin D via huden end yngre ved den samme solesponering. Vitamin D status i Danmark er lavere om vinteren end om sommeren. Endvidere er værdierne lavere hos ældre end hos yngre. Over 50% af beboerne på plejehjem har vitamin D mangel og egentlig osteomalaci ses hos ca. 4%. Mørklødede indvandrerkvinder har en forholdsvis høj forekomst. Dette skyldes en nedsat produktion af vitamin D i huden pga. indendørsliv, tildækning af huden, kraftig hudpigmentering og lav bestrålingsintensitet på vore breddegrader kombineret med en vitamin D fattig kost.

Der findes ikke nogen opgørelse over hyppigheden af rickets i Danmark, men det er indtrykket, at rickets er relativt hyppigt hos indvandrerbørn.

Flere undersøgelser har vist at vitamin D tilskud gennem flere år kan stabilisere eller øge knoglemassen (hos ældre kvinder). Virkningen på knoglebrud er dog mindre sikker.

Det konkluderes, at ældre samt mørklødede kvinder og piger i puberteten, som går tilslørede, har behov for øget vitamin D forsyning. Det vil være vanskeligt at indtage den anbefalede mængde vitamin D gennem kosten, specielt for ældre, som anbefales 10 µg pr. dag. Der er således 3 muligheder for at opnå den anbefalede forsyning med vitamin D: soleksponering, kosttilskud med vitamin D eller berigelse af kosten med vitamin D.

Opholder man sig udendørs mindst ½ time dagligt i sommerhalvåret kan man sandsynligvis opretholde en tilfredsstillende vitamin D status. Der er dog flere, især ældre, som har vanskeligt ved at komme ud dagligt.

Berigelse af kosten vil effektivt kunne øge indtagelsen af vitamin D hos normalt spisende ældre, mens indtagelsen hos småt spisende ældre sandsynligvis ikke vil blive tilstrækkelig til, at det har en effekt for den gruppe, som især har brug for en øget indtagelse. Hvis man vælger at berige kosten, så den gennemsnitlige indtagelse hos ældre kvinder kommer op på 10 µg pr. dag, vil det medføre en (uhensigtsmæssig) høj indtagelse hos grupper af befolkningen, mens en mindre berigelse sandsynligvis ikke vil have den ønskede effekt.

Det konkluderes, at der ikke er tilstrækkeligt grundlag for at berige kosten, men at visse grupper af befolkningen bør anbefales kosttilskud med vitamin D, evt. kombineret med kalcium, hvis der ikke drikkes mælk. Disse grupper omfatter:

- 1) Ældre over 65 år
- 2) Tilslørede og mørklødede kvinder samt tilslørede og mørklødede piger i puberteten
- 3) Personer, der ikke kan komme udendørs dagligt i sommerhalvåret

Summary

The most important function of vitamin D is to maintain concentrations of calcium and phosphate sufficiently high to secure optimal functions of nervous and muscular systems, and the strength of the bones. Deficiency of vitamin D, therefore, increases the risk of osteoporosis, a disease in the bones characterized by low bone mass and bone strength, and increased fracture risk. In Denmark 13,000 admissions each year are caused by hip fractures alone.

The intake of vitamin D is low compared to recommendations. Since vitamin D is also produced by the skin from solar exposure, the intake from the diet may not be of decisive importance, if time is spent outdoors during summertime. However, the same amount of solar exposure will produce 2-3 times less vitamin D from the skin of the elderly compared to the young. Vitamin D status is lower during wintertime than during summertime in Denmark, and status is lower in the elderly than in the young. More than 50% of nursing-home residents have low blood vitamin D levels and 4% have osteomalacia. Also, dark-skinned women (immigrants) constitute a problem with respect to vitamin D sufficiency, because of reduced production from the skin secondary to extensive covering, skin pigmentation and many hours spent indoors.

The occurrence of rachitis in children in Denmark is not known, however, the impression is that rachitis is a relatively frequent condition in immigrant dark-skinned children.

Many studies have shown that vitamin D supplements can stabilize or even increase bone mass in elderly women. The effect of supplementation on fracture risk is less well examined, and it is not possible to reach con-

clusions based on this endpoint, especially in a Danish population with a general high calcium supply.

It is concluded that the elderly, and dark-skinned (veiled) women, will benefit from an increased vitamin D supply. It will not be possible to reach the recommended intakes through dietary changes, especially for the elderly who are recommended an intake of 10 µg per day. Hence, there are 3 possibilities to increase the vitamin D supply: 1) exposure to UV-light; 2) supplementation with vitamin D; and 3) fortification of food(s) with vitamin D.

One half hour's daily exposure of UV-light outdoors during summertime (April to September) will most likely maintain a good vitamin D status. It is to be remembered that many people, especially the elderly with walking difficulties, are not in a condition to spend much time outdoors.

Fortification will effectively increase the intake of vitamin D in the healthy elderly. However, the intake of vitamin D through fortification will probably not be effectively increased in the target population of elderly with low food intakes. Fortification of foods to a level that will increase the intake of vitamin D in elderly to the recommended intake (10 µg per day), will cause an inappropriate high intake in groups of the population, while a lesser fortification most likely will not have the effect sought for.

It is concluded that there is not sufficient evidence that fortification will beneficially effect vitamin D status and bone health, but that certain defined groups in the population are recommended supplementation with vitamin D, combined with calcium if milk is avoided. These groups include:

- 1) The elderly over 65 years.
- 2) Dark-skinned and veiled women (immigrants).
- 3) People, who because of disease, are unable to spent time outdoors.

1. Indledning

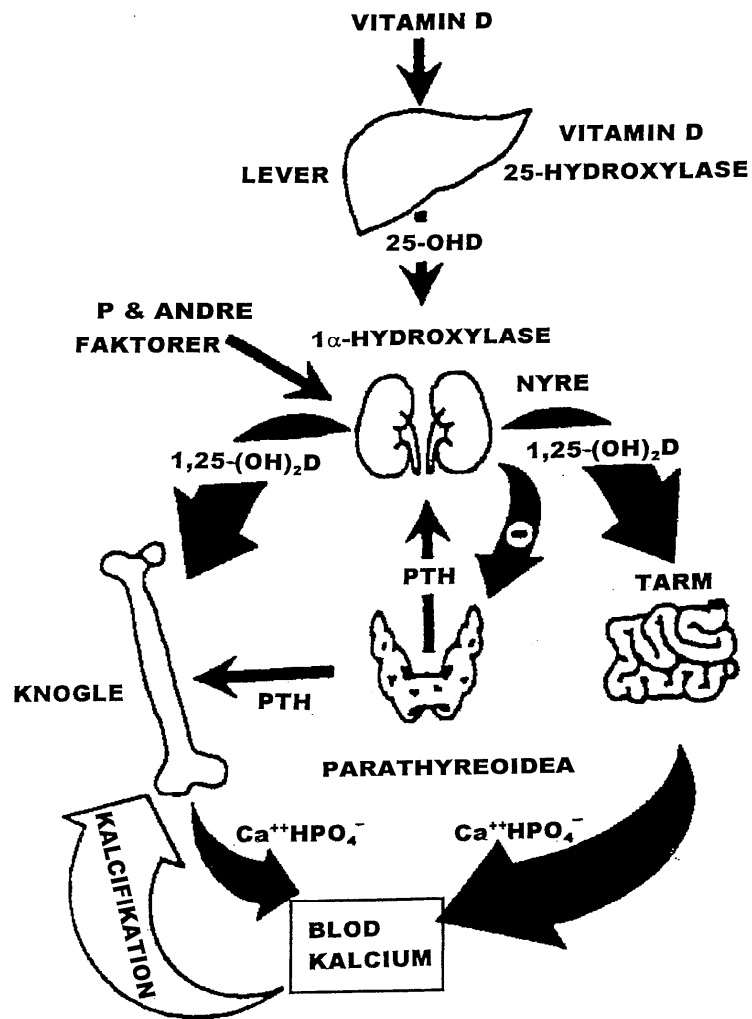
1.1 Baggrund

I de sidste 20 år har intens forskning afsløret, at vitamin D er et (pro)hormon. Efter at vitamin D er produceret i huden eller optaget fra tarmen hydroxyleres det i lever og nyrer, og omdannes til 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, calcitriol) (Fraser & Kodicek, 1970). $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ er den aktive hormonale form for vitamin D, hvis produktion i nyrerne reguleres af bl.a. parathyreoideahormon (PTH) og plasma fosfat (Garabedian *et al.*, 1972; Tanaka & Deluca, 1973). Det udskilles til blodet og transporteres til de forskellige organer og væv, der er følsomme for calcitriol.

En af vitamin D's vigtigste fysiologiske funktioner er at opretholde tilstrækkeligt høje koncentrationer af kalcium og fosfat i blodet til at sikre optimale forhold for funktionen af nerver og muskler og for kalkindlejringen i skelettet. Vitamin D fremmer dette ved at stimulere absorption af kalcium og fosfat fra tarmen, facilitere mobilisationen af kalcium fra skelettet og i mindre grad stimulere optagelsen af kalcium og fosfat fra nyrerne. Hvis vitamin D virkningen er utilstrækkelig falder koncentrationen af kalcium i blodet og der ses en øget produktion af PTH fra biskjoldbruskkirtlen i et forsøg på at normalisere blodets indhold af kalcium. En øget produktion af PTH (sekundær hyperparathyreoidisme) kan være skadelig for skelettet, idet den kan medføre øget knoglenedbrydning.

Selv om de vigtigste målorganer for $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ er tyndtarmen, skelettet og nyrerne har nyere undersøgelser afsløret, at der også findes vitamin D receptorer i andre væv (Holick & Adams, 1998), og der dermed også kan være andre virkninger af vitamin D.

En oversigt over vitamin D's funktion i organismen findes i figur 1.1



Figur 1.1 Vitamin D's funktion i organismen.

1.2 Kemi

Provitamin D₂ (ergosterol) og D₃ (7-dehydrocholesterol) er principielt opbyggede som steroidhormoner. I organismen hydroxyleres vitamin D₂ og D₃ i 25-stillingen i leveren til henholdsvis 25-hydroxyvitamin D₂ (25-OHD₂) og 25-hydroxyvitamin D₃ (25-OHD₃) (Holick & Adams, 1998), som hydroxyleres yderligere i nyrerne til enten 1,25-dihydroxyvitamin D₂ (1,25-(OH)₂D₂) og D₃ (1,25-(OH)₂D₃) eller til 24,25-dihydroxyvitamin D₂ (24,25-(OH)₂D₂) og D₃ (24,25-(OH)₂D₃).

1.3 Vitamin D produktionen i huden

Vitamin D dannes i huden ud fra et forstadium, provitamin D₃, som ved bestråling med ultraviolet lys med en bølgelængde på 290-315 nm (UV-B) omdannes til prævitamin D₃, der herefter kan omdannes til vitamin D₃. Soleksponering (om sommeren) i 10-15 minutter af hænder og ansigt kan producere 10 µg vitamin D (De Luca, 1988). Den soleksponering, der er nødvendig for at opretholde et normalt 25-OHD niveau hos det brysternærede spædbarn i sommerhalvåret skønnes til 30 min/uge for et barn kun iklædt ble og 2 timer/uge for et normalt påklædt spædbarn uden hue (Specker *et al.*, 1985). Der dannes også vitamin D i huden, når det er overskyet, dog mindre end ved skyfrit vejr. For de fleste befolkninger i verden er dannelsen af vitamin D i huden den vigtigste kilde til vitaminet. Det gælder dog ikke for folk, der lever på høje nordlige og sydlige breddegrader, hvor solhøjden er for lav til at sikre en tilstrækkelig produktion af vitamin D i huden (Holick, 1994; Ladizesky *et al.*, 1995).

Hudens indhold af pigmentet melanin beskytter mod at der dannes for meget prævitamin D₃ ved kraftig bestråling, idet melanin konkurrerer med prævitamin D₃ om UV-B fotonerne (Loomis, 1967). Der er imidlertid også andre mekanismer, der beskytter mod overproduktion.

Høj alder

Dannelsen af vitamin D i huden aftager med alderen. Sammenlignet med ældre kan yngre voksne producere 2-3 gange mere prævitamin D₃ i deres hud ved solbestråling (Holick *et al.*, 1985; MacLaughlin & Holick, 1985; Holick *et al.*, 1989; Holick, 1994).

Høje breddegrader og årstidsvariation

Omdannelsen af provitamin D₃ til prævitamin D₃ afhænger af solhøjden. Aftagende solhøjde (aften, vinter, høje breddegrader), vil forskyde sammensætningen af sollyset mod længere bølgelængder som følge af en større absorption af de korte UV-B stråler ved den skrå passage gennem atmosfæren. I Boston i USA (42° N) dannes der ikke prævitamin D₃ i perioden november til februar (begge måneder inklusive) (Holick *et al.*, 1985; Webb *et al.*, 1988). I Edmonton i Canada (52° N) dannes der ikke prævitamin D₃ i perioden oktober til marts. Produktionen i Danmark (ca. 56° N) er ikke kendt, men perioden uden vitamin D produktion må være længere end i Edmonton, dvs. det højst er i perioden fra april til og med september, at vi kan danne vitamin D ved hjælp af solen.

På grund af den lavere solhøjde i vinterperioden varierer blodets indhold af vitamin D målt som 25-OHD betydeligt med årstiderne (Webb *et al.*, 1988). I Danmark ses således en stigning i 25-OHD i eftersommeren og et fald i vinteren og i det tidlige forår. Stigningen er forsinket ca. 2 måneder i forhold til det maksimale solindfald.

Solcreme, beklædning, pigmentering og solarier

Solcreme, der beskytter mod sollysets beskadigende virkninger, nedsætter dannelsen af vitamin D i huden. Brug af en faktor 8 solbeskyttende creme kan fuldstændig blokere fotosyntesen af prævitamin D₃ i huden (Matsuoka *et al.*, 1987). Sorte, asiater, indere og pakistanere har samme kapacitet som hvide til at danne vitamin D i huden (Clemens *et al.*, 1982; Lo *et al.*, 1986), men pga. deres hudpigmentering kræver de en langt større

dosis af UV-B for at fremkalde den maksimale vitamin D dannelse. Beklædning modvirker ligeledes produktion af vitamin D₃ (Matsuoka *et al.*, 1992). Hos arabiske indvandrere i Danmark ses hyppigt lave plasmakoncentrationer af 25-OHD ledsaget af sekundær hyperparathyreoidisme og andre tegn på mangel på vitamin D (Glerup, 1998). Disse forandringer er mest udtalt hos de kvinder, der er tildækkede. Anvendelse af solarium øger produktionen af vitamin D i huden. I sommermånederne i Danmark dannes sandsynligvis vitamin D fra tidlig formiddag til sen eftermiddag. Der er derfor ingen grund til at være udendørs (ubeskyttet) midt på dagen, hvor risikoen for solskoldning er størst. For meget UV bestråling kan sandsynligvis øge risikoen for hudkræft, og man ved at gentagne solskoldninger hos børn øger risikoen for hudkræft senere i livet.

1.4 Optagelsen af vitamin D fra tarmen

Både ergocalciferol (vitamin D₂) og cholecalciferol (vitamin D₃) fra kosten optages i hele tyndtarmens længde. Absorptionen er betinget af, at galdeure salte er til stede i tarmlumen, og at tyndtarmens indre overflade er intakt (Lo *et al.*, 1985). Vitamin D optages sammen med kostens fedt. Selv om høj alder nedsætter produktion af vitamin D i huden, påvirker det tilsyneladende ikke optagelsen fra tarmen (Holick, 1986). Forskellige sygdomme i tarmen, der umuliggør/nedsætter optagelsen af fedt kan modvirke optagelsen af vitamin D (Lo *et al.*, 1985).

1.5 Transport af vitamin D

Vitamin D og dets omsætningsprodukter transporteres i plasma bundet til et specifikt vitamin D bindende protein (Holick *et al.*, 1985; Holick *et al.*, 1986) og deponeres i fedtvæv og muskulatur.

Fosteret

Vitamin D og 25-OHD transporteres til fosteret fra moderen via moderkagen (placenta). Der er fundet en høj korrelation mellem 25-OHD kon-

centrationen i moderens blod og navlesnorsblod. Placenta indeholder det enzym, der omdanner 25-OHD til 1,25-(OH)₂D, og placenta er derfor vigtig for fosterets vitamin D aktivitet. Den tætte korrelation mellem fosterets og moderens vitamin D status understreger betydningen af den gravides ernæringstilstand. Mødre med lav vitamin D status føder børn, der allerede fra fødslen har større risiko for at udvikle vitamin D mangel, hvis de ikke får sufficient kost. Det vil i vores samfund specielt gælde for mørkhudede indvandrerkvinder, der undgår sollys på huden. At moderens vitamin D status under graviditeten er af betydning understreges af, at der er fundet lavere knoglemineralindhold, højere serum osteocalcin og højere 1,25-(OH)₂D hos børn født om sommeren end hos børn født om vinteren (Namgung *et al.*, 1994). Forfatterne forklarer fundet med, at vitamin D niveauet under den tidlige graviditet tilsyneladende har stor betydning for det nyfødte barns knoglemineralstatus.

1.6 Omsætningen af vitamin D

25-hydroxylering i leveren

Vitamin D₂ og D₃ omsættes på samme måde, idet de i leveren hydroxyle-res til henholdsvis 25-hydroxyvitamin D₂ og D₃ (DeLuca, 1984; Holick *et al.*, 1985; Holick *et al.*, 1986). Enzymet, som er ansvarlig for 25-hydroxyleringen er relativt velreguleret, idet stigningen i cirkulerende 25-OHD₃ er lille sammenholdt med den kumulative indtagelse af vitamin D (Holick & Adams, 1998). Den biologiske halveringstid for 25-OHD i plasma er 2-3 uger. Plasmakoncentrationen afspejler den samlede effekt af vitamin D produktion i huden som følge af soleksposition og optagelsen af vitamin D i tarmen.

1 α -hydroxylering i nyrerne

Efter 25-hydroxyvitamin D er dannet i leveren, transporteres det bundet til vitamin D bindende protein til bl.a. nyrerne, hvor det hydroxyle-res i 1-stillingen til 1 α ,25-dihydroxyvitamin D (1,25-(OH)₂D, calcitriol) (Holick

et al., 1986; DeLuca, 1984). I graviditetens 3. trimester spiller moderkagen en betydelig rolle for omsætningen af 25-OHD til 1,25-(OH)₂D (Gray *et al.*, 1979; Weisman *et al.*, 1992). 1 α -hydroxylering kan desuden i begrænset mængde finde sted i hud, knogleceller og hvide blodceller (Howard *et al.*, 1981; Bikle *et al.*, 1991).

1 α -hydroxylering i andre organer ved sygdom

Det er nu velkendt at overproduktion af 1,25-(OH)₂D kan ses ved en række relativt sjældne granulomatøse sygdomme både af infektiøs og ikke infektiøs natur (Fraser, 1980) og hos patienter med lymfoproliferative sygdomme (Adams *et al.*, 1979; Breslau *et al.*, 1984; Davies *et al.*, 1985; Rosenthal *et al.*, 1985; Zaloga *et al.*, 1985; Adams, 1995; Fraser, 1995). Ifølge Landspatientregisteret diagnosticeres omkring 2000 patienter årligt med en af disse sygdomme i Danmark. Det drejer sig primært om sarcoidose og tuberkulose, mens Hodgkins og non-Hodgkins lymfom samt Wegeners granulomatose tegner sig for i alt nogle hundrede tilfælde. Den abnorme 1,25-(OH)₂D produktion synes at finde sted i specielle celler i immunapparatet, som aktiveres ved sygdom (makrofager) (Fraser, 1980; Adams *et al.*, 1986).

1.7 Regulering af dannelsen af vitamin D

Dannelsen af 1,25-(OH)₂D stimuleres af PTH og nedsat fosfatkoncentration i blodet (Boyle *et al.*, 1971; Tanaka & DeLuca, 1973; DeLuca, 1984; Holick, 1995) og hæmmes af fosfatbelastning (Portale *et al.*, 1986) samt af høje 1,25-(OH)₂D koncentrationer, således at der kun produceres små og nøje afpassede mængder af den aktive form. Dannelsen af 1,25-(OH)₂D stimuleres desuden af en række hormoner, herunder østrogen (Riggs *et al.*, 1978; Henry 1981), prolaktin (Adams *et al.*, 1979) og væksthormon eller IGF-I (Kumar *et al.*, 1979; Turner, 1984; Brixen *et al.*, 1992), der alle har en fremmende effekt. Disse hormoner spiller forment-

lig specielt en rolle i perioder, hvor calciumbehovet er øget, f.eks. under graviditet, amning og vækst.

Nedbrydning af vitamin D

25-OHD og 1,25-(OH)₂D nedbrydes i lever, nyrer og knogler. Calciummangel pga. utilstrækkelig indtagelse gennem kosten eller utilstrækkelig optagelse fra tarmen øger omsætningen af 25-OHD i leveren (Fraser, 1991; Clements *et al.*, 1992; Davies *et al.*, 1997). Dette kan disponere til vitamin D mangel i områder med lav calciumindtagelse (Fraser, 1991) eller ved sygdomme i mavetarm-kanalen (Stanbury & Mawer, 1990). 24,25-(OH)₂D er det væsentligste cirkulerende omdannelsesprodukt fra 25-OHD og koncentrationen af 24,25-(OH)₂D afspejler koncentrationen af 25-OHD (DeLuca, 1984; Holick, 1995). Skønt den største del produceres i nyrerne har de fleste andre celler, der har vitamin D receptorer, også evne til at danne 24,25-(OH)₂D (DeLuca, 1984; Holick, 1995). Kroppen besidder herudover en række enzymer, der er i stand til at hydroxylere mono- og dihydroxyleret vitamin D yderligere (DeLuca, 1984; Bouillon *et al.*, 1995; Holick, 1995). Omdannelsesprodukterne udskilles med galden, som for en dels vedkommende optages igen i tyndtarmen (enterohepatisk kredsløb), mens resten udskilles med afføringen. Plasmahalveringstiden er 4-6 timer for 1,25-(OH)₂D (Bouillon *et al.*, 1995) og 2-3 uger for 25-OHD (Holick *et al.*, 1986).

1.8 Den perifere effekt af 1,25(OH)₂D

Cellulært niveau

1,25-(OH)₂D bindes til specifikke vitamin D receptorer i målorganernes celler (Pike *et al.*, 1982; Dame *et al.*, 1985). I følge den klassiske opfattelse (Jensen & DeSombre, 1973) passerer hormonet cellemembranen og bindes til en receptor i cellens cytosol. Dette aktiverer receptoren således, at komplekset bindes til specifikke vitamin D regulatoriske elementer i kromosomernes DNA (Nakada *et al.*, 1984). En række gener i knogle (osteocalcin, osteopontin, (3 integrin)), tarm (calbindin-28K), biskjoldbruskkirtler (PTH) og andre væv (vitamin D-24-hydroxylase) vides at indeholde et funktionelt vitamin D regulerende element (Holick & Adams, 1998).

Kalciumhomeostase

Hovedfunktionen af 1,25-(OH)₂D er at øge kalciumoptagelsen fra tarmen og sikre mineralisering af knoglevævet.

I tarmen øger 1,25-(OH)₂D optagelsen af kalcium, magnesium og fosfat. Desuden fremmes dannelsen af villi og mikrovilli, således at tarmens absorptive overflade bevares. Kalcium optages fra føden dels gennem en aktiv, vitamin D afhængig proces, der viser mætningskinetik, dels ved passiv diffusion, hvor optagelsen varierer med tarmindeholdets kalciumkoncentration (Wasserman *et al.*, 1984).

I skelettet stimulerer 1,25-(OH)₂D, sammen med PTH, dannelsen af modne manglekærnedede osteoklaster (Suda *et al.*, 1992; Medhora *et al.*, 1993). Virkningen formidles formentlig delvist gennem osteoblasterne (Suda *et al.*, 1995). Desuden sikrer vitamin D, at mineraliseringsprocesserne forløber normalt. Dette kan enten skyldes en direkte virkning af 1,25-(OH)₂D på osteoblasterne eller at der sikres et tilstrækkeligt tilbud af kalcium og fosfat til mineralisationsprocessen (Slovik *et al.*, 1981). Herudover synes

1,25-(OH)₂D at være af betydning for mobiliseringen af kalcium fra skelettet (Suda *et al.*, 1992).

I nyrerne øger 1,25-(OH)₂D i meget begrænset omfang reabsorptionen af kalcium og fosfat og stimulerer 24-hydroxylase (Chen *et al.*, 1993). I biskjoldbruskkirtlen hæmmer 1,25-(OH)₂D sekretionen af PTH (Slatopolsky *et al.*, 1992). Desuden hæmmes udviklingen af biskjoldbruskkirtlens celler.

1.9 Osteoporose

Definition

Osteoporose defineres som en systemisk knoglesygdom karakteriseret ved lav knoglemasse (osteopeni) og mikroarkitekturelle ændringer i knoglevævet medførende nedsat styrke og dermed øget risiko for knoglebrud (Consensus Development Conference, 1993). En arbejdsgruppe med tilknytning til WHO har for kvinder foreslået, at sygdommen alene defineres ud fra bestemmelse af knoglevævet mineralindhold (BMC=Bone Mineral Content) eller tæthed (BMD=Bone Mineral Density) (WHO 1994). Ifølge denne definition omfatter osteopeni T-score værdier fra -1 til -2,5 (dvs. værdier, der er 10-25% lavere end den maksimale knoglemasse), mens værdier under -2,5 benævnes osteoporose, hvis der ikke er frakturer, og manifest osteoporose, hvis der forekommer frakturer. Nedsat knoglemasse betragtes her som en sygdom, mens frakturer er en komplikation til sygdommen.

Omfang

Postmenopausal og senil osteoporose udgør et stort sundhedsproblem. I Danmark opstår ca. 9.000 underarmsbrud årligt. Hos kvinder debuterer disse osteoporotiske brud typisk kort tid efter menopausen og når et maksimum ved 65-70 års alderen. Tilsvarende opstår ca. 10.000 hoftebrud om året, medførende 13.000 indlæggelser og et forbrug på ca. 300.000 senge-

dage (Sundhedsstyrelsen, 1997). Hoftebruddene opstår relativt sent, men hyppigheden stiger kraftigt efter 70 års-alderen hos kvinder og 80 års-alderen hos mænd. Ca. hver 7. kvinde og halvt så mange mænd vil få et hoftebrud i løbet af deres livstid. Halvdelen af de patienter, der er i stand til at gå før en hoftefraktur, kan ikke gå uden hjælp bagefter, og en tredjedel vil være fuldstændig afhængige af andre (Cooper & Melton, 1995). Det er estimeret, at de hospitalsrelaterede årlige omkostninger betinget af hoftebrud i Danmark udgør knap 1 milliard kr.

Der foreligger ikke nøjagtige tal for antallet af ryghvirvelfrakturer, idet kun ca. 50% medfører kliniske symptomer og kun 10% henvisning til hospitalsafdeling. Befolkningsundersøgelser tyder dog på, at ca. hver 5. kvinde efter overgangsalderen vil opleve spontane hvirvelsammenfald. Hyppigheden af disse frakturer tiltager med alderen hos begge køn (Meyer & Johnell, 1997).

Anvendes ovennævnte arbejdsgruppes forslag til sygdomsafgrænsning baseret på T-score værdier (WHO 1994), vil 10% af alle kvinder mellem 50-59 år, 30% af alle mellem 60-69 år og 40% af alle mellem 70-79 år have osteoporose (Meyer & Johnell, 1997). Både på verdensplan og i Danmark ventes antallet af osteoporotiske frakturer at stige stærkt i de kommende år, blandt andet pga. ændringer i befolkningens alderssammensætning (WHO 1994; Meyer & Johnell, 1997).

Patofysiologi og inddeling

Osteoporose inddeles traditionelt i primær osteoporose, hvor der ikke er nogen kendt sygelig tilstand, der udløser sygdommen, og sekundær osteoporose, hvor sygdommen er udløst af en kendt sygdom eller behandling. Hos ældre afhænger knoglemassen af den mængde, der er opbygget i ungdommen og størrelsen af det aldersrelaterede knogletab (Kleerekoper & Avioli, 1998). Den maksimale knoglemasse («peak bone mass») opnås i

20-30 års alderen, noget tidligere i trabekulær end i kortikal knogle. Knoglemassen, der gennemsnitlig er cirka 25% større for mænd end for kvinder, varierer betydeligt fra person til person. 60-80% af variationen er bestemt af multiple gener (Sambrook *et al.*, 1995). Restvariationen afhænger af den kombinerede virkning af fysiske, hormonelle og ernæringmæssige forhold på knoglevækst og -modning. Efter den maksimale knoglemasse er opnået kan forskellige mekanismer påvirke det aldersrelaterede knogletab. Dette har medført en inddeling i type I ("postmenopausal") og type II ("senil") osteoporose (Riggs & Melton, 1983). Hos det enkelte individ vil knogletabet og frakturforekomsten oftest være betinget af flere forhold.

På grund af østrogenbortfaldet accelererer knogletabet hos kvinder efter menopausen. I ryghvirvlerne kan knogletabet andrage op til 6% per år. Biokemisk ses en stigning i såvel nedbrydende som opbyggende knoglemarkører. På grund af mobilisationen af knoglemineral, der bremser PTH-sekretionen og produktion af 1,25-(OH)₂D i nyrene, ses typisk en relativt høj kalciumudskillelse i urinen og en lav kalciumoptagelse fra tarmen (Kassem, 1996). Knogletabet er ikke retlinet, men vil efter 5-10 år igen nærme sig det normale aldersrelaterede tab. I ryghvirvlerne andrager det årlige aldersbetingede tab af knoglemasse ca. 1% for kvinder og 0,5% for mænd. Det aldersbetingede knogletab påvirkes af en række faktorer, hvoraf nogle er knyttet til livsstil og sygdomme, mens andre er betinget af hormonelle og metaboliske ændringer.

Plasmakoncentrationen af 25-OHD falder således typisk med alderen pga. nedsat soleksposition og nedsat effekt af solekspositionen (Lund & Sørensen, 1979; Chapuy *et al.*, 1983; Ljunghall *et al.*, 1995). Samtidig falder produktionen af 1,25-(OH)₂D pga. aftagende nyrefunktion (Slovik *et al.*, 1981; Ljunghall *et al.*, 1995). Disse forandringer i vitamin D stofskiftet medfører nedsat kalciumoptagelse og eventuel sekundær hyperparathy-

reoidisme. Den øgede produktion af PTH vil i sig selv kunne accelerere knogletabet (Chapuy *et al.*, 1983; Forero *et al.*, 1987; Ljunghall *et al.*, 1995). Undersøgelser har vist, at 15-20% af ældre patienter med klinisk osteoporose i form af hoftefrakturer samtidig har en let osteomalaci (se nedenfor) (Aaron *et al.*, 1974; Hordon & Peacock, 1990).

Mens tobaksrygning ikke synes at påvirke den præmenopausale knoglemasse i væsentlig grad, øger rygning det aldersrelaterede knogletab med ca. 0,2% om året (Law & Hackshaw, 1997). I 80-års alderen har rygere således tabt 6% mere knogle end ikke-rygere. Hver 8. hoftefraktur kan formentlig tilskrives tobaksrygning (Law & Hackshaw, 1997). I modsætning hertil synes et moderat alkoholforbrug ikke at påvirke knoglemassen. Hos ældre kan fysisk aktivitet næppe øge knoglemassen væsentligt, men regelmæssig fysisk aktivitet kan bremse knogletabet (Bérard *et al.*, 1997). Fysisk aktivitet forebygger desuden fald hos ældre (American College of Sports Medicine, 1995).

1.10 Vitamin D mangel

Tilstanden kaldes hos voksne osteomalaci og er en fællesbetegnelse for en gruppe sygdomme, der er karakteriserede ved en øget forekomst af uforkalket knoglevæv (osteoid) på grund af en hæmning af mineralisationsprocesserne. Diagnosen er således baseret på en mikroskopisk undersøgelse af knoglevæv (Melsen *et al.*, 1983; Parfitt, 1998). Hvis skelettet fortsat er i vækst kaldes mangeltilstanden rickets. De hyppigste årsager er nedsat produktion i huden eller nedsat optagelse af vitamin D (Parfitt, 1998). Ved rickets og osteomalaci ses en nedsat koncentration af plasma 25-OHD, forhøjet PTH samt forhøjet serum-basisk fosfatase.

Osteomalaci

Vitamin D mangel hos voksne forbindes først og fremmest med knogleforandringerne - osteomalaci. Denne sygdom viser sig ved en øget fore-

komst af ikke-mineraliseret knogle (osteoid). Dette giver anledning til en række symptomer fra skelettet i form af smerter, ømhed og en øget forekomst af brud på grund af udvikling af sekundær hyperparathyroidisme.

Tilstanden kan imidlertid også resultere i en række neuromuskulære symptomer i form af muskelsvaghed og borende smerter, først og fremmest lokaliseret til den proximale del af ekstremiteterne. Gangen bliver vraltende og usikker, det kniber f.eks. med at træde ud af et badekar eller at forcere en høj kantsten, hvilket øger risikoen for fald og frakturer (Gloth & Tobin, 1994). En undersøgelse har vist, at ældre osteoporotiske patienter behandlet med 1α -hydroxyvitamin D, opnåede bedret gangfunktion, og muskelbiopsier viste øgede energidepoter i forløbet af behandlingen (Sørensen *et al.*, 1979). Der mangler større systematiske undersøgelser vedrørende effekten af forskellige former og doseringer af vitamin D på muskelstyrke, gangfunktion og faldtendens hos ældre.

Forekomst. Svær ernæringsbetinget vitamin D mangel med symptomgivende osteomalaci diagnosticeres sjældent i Danmark. Let vitamin D mangel forekommer imidlertid hyppigt hos ældre (Parfitt *et al.*, 1982; Francis *et al.*, 1983; Lawson, 1984; McKenna *et al.*, 1985; Gloth & Tobin, 1995; Van der Wielen *et al.*, 1995). På plejehjem har over 50% af beboerne vitamin D mangel og osteomalaci ses hos ca. 4% (Egsmose *et al.*, 1987). Undersøgelser af prøver fra knoglevævet viser, at 15-20% af alle patienter med hoftefrakturer har let osteomalaci (Aaron *et al.*, 1974; Hoikka *et al.*, 1982; Lips *et al.*, 1982; Von Knorring *et al.*, 1982; Francis *et al.*, 1983; Lawson, 1984; Hordon & Peacock, 1990; Gloth & Tobin, 1995), ligesom de ofte har lave værdier af plasma 25-OHD (Lawson, 1984; Parfitt, 1998). Osteomalaci findes endemisk hos asiatiske immigranter, specielt kvinder (Stamp, 1980; Peacock, 1993). Dette skyldes en nedsat produktion af vitamin D i huden pga. indendørsliv, tildækning af huden, kraftig hudpigmentering og en lav bestrålingsintensitet på de nord-

lige breddegrader (Dent & Smith, 1969; Stamp *et al.*, 1980; Smith, 1990; Henderson *et al.*, 1990; Finch *et al.*, 1992). Endvidere er deres kost ofte vitamin D fattig og kan indeholde en del fytat, der hæmmer kalciumpoptagelsen. Personer med meget lav fedtindtagelse kan ligeledes udvikle osteomalaci (Dent & Smith, 1969; Elinson *et al.*, 1980; Verbruggen *et al.*, 1993).

Osteomalaci eller sekundær hyperparathyreoidisme er desuden fundet som komplikation til en række tarmsygdomme, hvor fedtoptagelsen er nedsat (Mosekilde & Melsen, 1980; Melsen *et al.*, 1989; Rao, 1995; Parfitt, 1998)

Rakitis

De kliniske, biokemiske og røntgenologiske manifestationer varierer med alderen og varigheden af rakitis. Sygdommen viser sig specielt i hurtigt voksende knoglevæv. Væksthæmning, træthed og irritabilitet er ofte tidlige tegn, hvor serumkalций kan være let nedsat. Senere normaliseres kalцийkoncentrationen, mens serumfosfat falder. Ved svær rakitis er både kalций- og fosfatkoncentrationen nedsat. Enzymet basisk fosfatase er i de fleste tilfælde forhøjet. I de første leveår rammes specielt kranie, ribben og underarme, og der opstår breddeøgede suturer, hævede kostokondrale overgange ("rosenkrans") og hævede håndled. Spædbørn kan have bløde kranieknogler ("craniotabes"). Tandfrembruddet er forsinket og børnene går sent. Hos lidt større børn ses knogledeformiteter, som er mest udtalt i benene, bl.a. hjulbenethed. Røntgenologisk ses breddeøgede vækstzoner, demineraliserede og deformede knogler. De røntgenologiske forandringer indtræder relativt tidligt. Nedsatte serumkalцийværdier kan i svære tilfælde udløse kramper.

Forekomst. Der findes ikke nogen opgørelse over, hvor hyppig rakitis er i Danmark. Hvis Sundhedsstyrelsens anbefalinger om vitamin D tilskud

følges, vil der næppe udvikles rickets i de første leveår. I Norge har man set en stigende hyppighed af rickets hos indvandrerbørn (Brunvand & Nordshus, 1996), og det er også det generelle indtryk i Danmark, at rickets er relativt hyppigt hos indvandrerbørn, selv om der ikke findes konkrete tal (Jensen, 1995). Det er også i nyere undersøgelser af pakistanske gravide kvinder i Norge fundet, at vitamin D mangel er udbredt (Henriksen *et al.*, 1995), hvilket øger risikoen for udvikling af vitamin D mangel hos børnene. Formentlig diagnosticeres der kun en meget lille del af de indvandrerbørn, der rent faktisk lider af vitamin D mangel.

En gruppe af større børn, som er i risiko for udvikling af vitamin D mangel, er mørklødede piger, der går tilslørede (Jensen, 1995) .

1.11 Vurdering af vitamin D status

Vitamin D status vurderes sædvanligvis ved måling af plasmas indhold af vitamin D omdannelsesprodukter. Den mest relevante af disse er 25-OHD (Hodkinson & Hodkinson, 1980; McKenna *et al.*, 1983; Peacock, 1993; Ljunghall *et al.*, 1995; Parfitt, 1998), der afspejler vitamin D depoterne (tabel 1.1). Plasma 1,25-(OH)₂D, den hormonale, biologisk aktive form for vitamin D er uegnet til at påvise vitamin D mangel, da den kan være såvel nedsat som normal og endog øget (Compston *et al.*, 1981; Bisballe *et al.*, 1991; Parfitt, 1998). Da vitamin D mangel medfører tendens til nedsat kalciumniveau i blodet med udvikling af sekundær hyperparathyreoidisme (Thalassinou *et al.*, 1970; Vaincel *et al.*, 1974) giver plasmas indhold af (intakt) parathyreoideahormon (PTH 1-84) supplerende oplysninger om graden af kompensatoriske ændringer (Brazier *et al.*, 1995; Chapuy *et al.*, 1996). Det er formentlig den sekundære hyperparathyreoidisme, der medfører udvikling af osteoporose ved vitamin D mangel. På grund af nedsat kalciumoptagelse fra tarmen vil kalciumudskillelsen i urinen være reduceret. Det første tegn på osteomalaci er en stigning i plasmas indhold af knoglekorreleret basisk fosfatase (Dent & Stamp,

1977; Hodkinson & Hodkinson, 1980; McKenna *et al.*, 1983; Parfitt, 1998).

Tabel 1.1. Karakteristiske biokemiske forandringer ved vitamin D mangel og osteomalaci

Vitamin D mangel:

- Nedsat plasma 25-(OH)D
- Øget plasma PTH
- Lavt/normal plasma fosfat
- Lav kalciumudskillelse i døgnurin

Osteomalaci (knoglepåvirkning):

- Øget plasma basisk fosfatase (knogle)

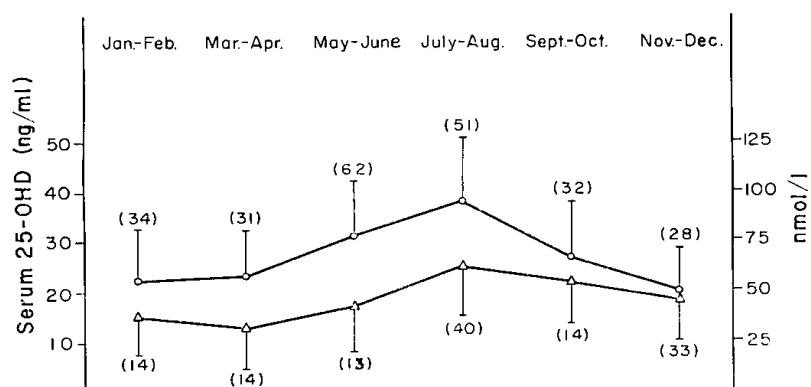
Osteomalaci diagnosticeres imidlertid sikrest ved kvantitativ histomorfo-metrisk undersøgelse af knoglevæv efter intravital dobbeltmarkering med tetracyclin (Dent & Stamp, 1977; Melsen *et al.*, 1983; Bisballe *et al.*, 1991; Parfitt, 1998). Ved udtalt osteomalaci kan ses karakteristiske radio-logiske knogleforandringer, der ligner frakturer (Looser-Milkman zoner). Ved sekundær hyperparathyreoidisme med osteoporose ses kortikal ud-tynding i skelettet og frakturer. Knoglemineralmængden vil ofte være nedsat, hvilket kan påvises ved densitometri. Denne metode anvendes dog mest ved osteoporose.

1.12 Vitamin D status

Voksne

I en meget omfattende litteraturgennemgang blev vitamin D status (serum 25-OHD niveauer) sammenlignet fra en række lande i forskellige verdensde-le (McKenna, 1992). Niveauerne hos unge udviste tydelige sæsonvariationer med højeste værdier sidst på sommeren og laveste værdier i de tidlige for-årsmåneder. I Skandinavien lå værdierne i vinterperioden på et højere niveau end i det øvrige Europa, hvilket blev tilskrevet en mere vitamin D holdig

kost samt vitamintilskud. Værdierne hos de ældre viste sig i gennemsnit at ligge på et højere niveau i Skandinavien end i det øvrige Europa. I en dansk undersøgelse af 600 personer sås en tydelig årstidsvariation hos både unge og gamle, der ikke tog vitamintilskud (figur 1.2), men gennemsnitsværdierne var signifikant lavere hos de gamle, hvilket blev tilskrevet lavere vitamin D dannelse i huden og ringere hydroxylering af vitaminet i leveren. Også blandt de personer, der tog regelmæssigt vitamintilskud, var niveauerne højere hos de unge (Lund & Sørensen, 1979). I en undersøgelse af ældre plejehjemsbeboere fandtes meget lave 25-OHD værdier hos en meget stor del af de undersøgte, specielt hos dem, der ikke kom udendørs, og som ikke tog regelmæssigt vitamintilskud. En stor del af disse patienter havde biokemiske tegn på osteomalaci (Egsmose *et al.*, 1987). I en nylig undersøgelse omfattende godt 500 raske danske perimenopausale kvinder har det overraskende vist sig, at 7% havde serum 25-OHD koncentrationer under 10 ng/ml og 36% under 20 ng/ml (Brot C, personlig meddelelse), dvs. værdier, hvor biokemiske forstyrrelser begynder at optræde (forhøjet PTH og basiske fosfataser).



Figur 1.2 Årstidsvariation i 25-OHD hos 18-60 årige (○) og hos 61-93 årige (△) (Lund & Sørensen, 1979).

Børn

Der foreligger meget få undersøgelser over børn og unges vitamin D status. Hos børn og unge i alderen 2-17 år fandtes ingen forskel i 25-OHD niveau i det nordlige Finland (66°30' N) sammenlignet med det sydlige Finland (61°29' N) (Ala-Houhala *et al.*, 1988). Niveaulet var betydeligt lavere om vinteren (gennemsnit=13,3 ng/ml) end om sommeren (27,2 ng/ml). Om vinteren havde tæt ved en fjerdedel af de større børn (11-17 år) serum 25-OHD værdier under 5 ng/ml (~ 12,5 nmol/l), der anses for nedre normale grænse, mens kun 7,5% af de mindre børn (2-5 år) havde så lave værdier. Ingen børn med lav 25-OHD havde tegn på rickets målt ved bl.a. serum niveauer af alkalisk fosfatase.

1.13 Forekomst af vitamin D i levnedsmidler

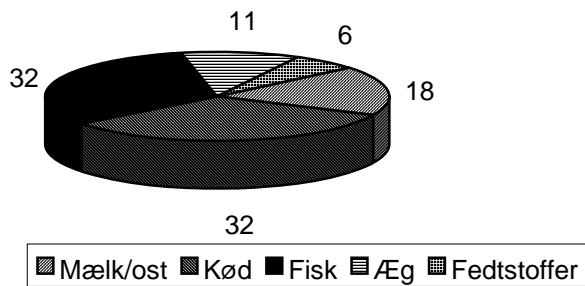
Fisk, især fede fisk, er langt den bedste kilde til vitamin D, se tabel 1.2. Andre kilder af betydning for indtagelsen er kød, mælk og æg. Indholdet i okse- og svinekød ligger på 0,4-1,0 µg/100 g, mens indholdet i kylling er ca. 1,5 µg/100 g. Skummetmælk, letmælk og sødmælk indeholder mindre mængder, henholdsvis 0,075, 0,085 og 0,1 µg/100 g. Indholdet i æg er ca. 1,4 µg/100 g.

Tabel 1.2. Vitamin D indhold (µg/100 g) i fisk med indhold på over 5 µg/100 g. Fedtindholdet (g /100 g) er angivet i parentes.

Ansjos	14 (13)
Sardin	16 (16)
Bækforel	9 (10)
Hellefisk	15 (16)
Helleflynder	9 (4)
Hornfisk	5 (3)
Kippers	6 (19)
Laks	5-30 (10)
Makrel	6 (24)

Sild	6-11 (13)
Sildepostej	8 (33)
Søtunge	8 (1)
Torskerogn	11-12 (3)
Ørred, sø	9 (3)
Ørred, regnbue	13 (7)
Ål	5 (32)

På trods af en forholdsmæssig lav fiskeindtagelse i den danske kost, kommer ca. 1/3 af vores gennemsnitlige vitamin D indtagelse fra fisk, mens en tilsvarende andel kommer fra kød. Mælk bidrager med ca. 15% og æg med ca. 11%, se figur 1.3.



Figur 1.3. Procentvis bidrag af vitamin D fra de enkelte levnedsmiddelgrupper.

Ammemælkens vitamin D indhold

I de første måneder ernæres danske børn overvejende med modermælk. Modermælk indeholder 0,5-1,0 µg vitamin D₃ pr. liter afhængig af den ammendes kost, og hvor meget sollys hun udsættes for. Hovedparten af vitamin D aktiviteten i human mælk stammer fra 25-OHD. Inden for samme samfund er der fundet højere indhold af vitamin D i mælken fra hvide kvinder (1,6 µg/l) sammenlignet med mælken fra sorte (1,0 µg/l) (Specker *et al.*, 1985). Det blev forklaret med dels højere vitamin D indtagelse og dels højere hudsyntese hos hvide. Akut høj udsættelse for ultraviolet lys kan resultere i betydelige, om end kortvarige, stigninger i mælkens vitamin D indhold, og en lavere, men længerevarende stigning i 25-OHD indholdet (Greer *et al.*, 1984). Niveaue af 25-OHD i blodet afhænger af årstiden og antallet af solskinstimer (Lund & Sørensen, 1979; Krabbe *et al.*, 1986). Denne sæsonvariation er også vist for human mælks vitamin D aktivitet. I Finland fandtes vitamin D aktiviteten i mælken hos kvinder at være gennemsnitlig 0,35 µg/l i februar og 3,1 µg/l i september (Ala Houhala *et al.*, 1988). Det er ligeledes vist at mælkens vitamin D aktivitet er afhængig af kvindens vitamin D indtagelse. En stor indtagelse af fiskelevertran øgede således vitamin D aktiviteten i human mælk (Polskin *et al.*, 1945). I Finland fandtes mælkens vitamin D aktivitet i

februar at være 0,8 µg/l hos kvinder, der indtog et tilskud på 25 µg vitamin D om dagen og 0,35 µg/l hos kvinder, der ikke fik tilskud (Ala Houhala *et al.*, 1988). Hvis barnet skulle opnå en indtagelse via mælken på, hvad der svarede til et tilskud på 10 µg pr. dag, skulle moderen indtage 50 µg pr. dag (Ala Houhala *et al.*, 1986).

1.14 Anbefalet indtagelse

I følge Nordiske Næringsstofanbefalinger (NNA, 1996) anbefales dagligt 5 µg vitamin D¹ fra 4-60 års alderen, mens voksne over 60 år anbefales 10 µg/dag. Den anbefalede vitamin D indtagelse for spædbørn er ligeledes 10 µg/dag til og med 3 år. En så høj indtagelse kan ikke opnås via modermælk. I Danmark anbefaler Sundhedsstyrelsen derfor et vitamin D tilskud på 10 µg/dag fra barnet er 2 uger, til det er et år. Til mørklødede anbefales, at man fortsætter med tilskuddet til 2-års alderen. Gravide og ammende anbefales 10 µg/dag.

Modermælkserstatninger indeholder gennemsnitligt 10 µg vitamin D/liter. Ifølge et nyt EU direktiv er der mulighed for at berige visse babymadsprodukter (cerealieprodukter) med vitamin D. Børn, der ernæres med modermælkserstatning, følger samme anbefaling om et vitamin D tilskud på 10 µg/dag, som børn, der ammes. Specielt i Norge har der været nogen bekymring om vitamin D indtagelsen til de små kan blive for høj, hvis de både får vitamin D dråber, modermælkserstatning med vitamin D samt babymad med tilsat vitamin D (Statens Ernæringsråd, 1998). Børn, der får modermælkserstatning, kan sandsynligvis klare sig uden tilskud, men man har ønsket at have ensartede retningslinier til alle børn.

Den mindste mængde vitamin D, som kan forebygge eller helbrede osteomalaci er omkring 2,5 µg/dag. Denne mængde øger ikke mærkbart 25-OHD i

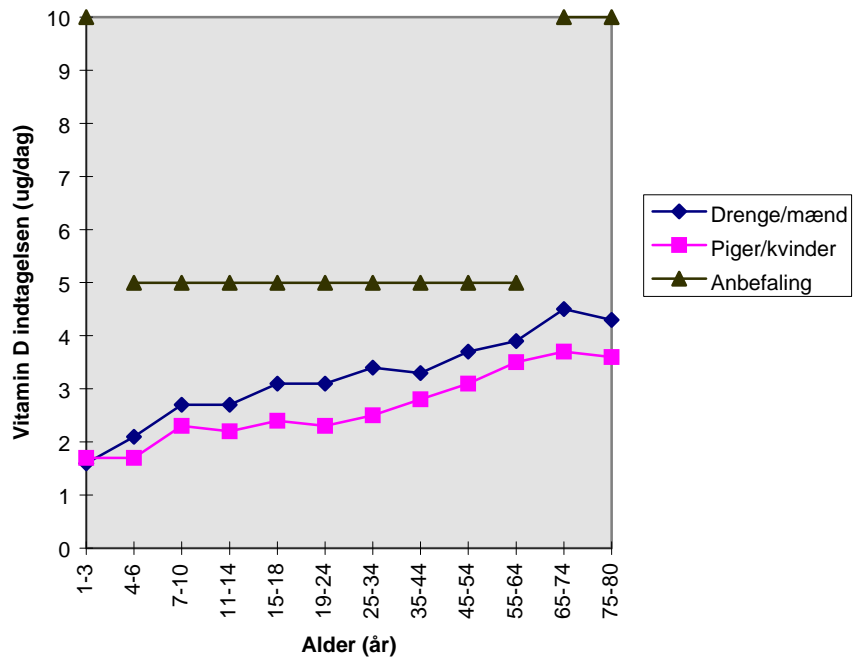
¹ Den biologiske aktivitet af vitamin D kan også udtrykkes i internationale enheder (IE). 1 IE vitamin D svarer til 0,025 µg vitamin D (1µg ~ 40 IE).

blodet hos individer, som ikke udsættes for solesponering. En daglig mængde på 4 µg vitamin D har derimod vist sig at kunne øge 25-OHD signifikant. På denne baggrund anbefales en daglig indtagelse på 5 µg for voksne. En række undersøgelser har imidlertid vist, at en del af de ældre har en utilfredsstillende vitamin D status. Dette, tillige med den tidligere omtalte lave produktion af vitamin D i huden hos ældre, har medført at anbefalingen til denne gruppe er sat til 10 µg/dag. Der er fundet tilfredsstillende koncentrationer af 25-OHD hos praktisk talt alle, som har en daglig vitamin D tilførsel på 10 µg eller mere (NNA, 1996).

En klar toksisk grænse for indtagelsen af vitamin D har ikke kunne defineres, men regelmæssig indtagelse over 50 µg/dag bør undgås (se iøvrigt senere).

1.15 Danskernes indtagelse af vitamin D

Indtagelsen af vitamin D i forskellige aldersgrupper hos begge køn er vist i figur 1.4.



Figur 1.4. Vitamin D indtagelsen i de forskellige aldersgrupper i forhold til den anbefalede indtagelse.

Indtagelsen er lav i forhold til de anbefalede indtagelser i alle aldersgrupper og hos begge køn. Den gennemsnitlige daglige indtagelse af vitamin D er 1,5-2 µg hos børn og 2,5-4 µg hos voksne. Der er en tendens til at indtagelsen øges med alderen. Blandt førskolebørnene indtager kun 5% svarende til anbefalingerne, blandt unge og midaldrende er det omkring 10%, og i aldersgruppen over 60 år får færre end 5% vitamin D svarende til de anbefalede mængder.

2. Tilskud af Vitamin D og knoglestatus

2.1 Voksne

Tilskud af vitamin D i doser på 10-20 µg/dag i mere end 3 måneder, i nogle undersøgelser kombineret med tilskud af kalcium, har i de fleste undersøgelser kunnet øge koncentrationen af 25-OHD i blodet og nedsætte koncentrationen af parathyroideahormon hos ældre personer (Byrne *et al.*, 1995). Der ses derimod kun små eller ingen ændringer i koncentrationen af 1,25-(OH)₂D. Afbrudt behandling med højere doser synes at have samme effekt på vitamin D status.

I mange, men ikke alle, randomiserede og blindede undersøgelser er der fundet stabilisering eller let øgning i knoglemassen ved længerevarende tilskud af vitamin D på 10-20 µg dagligt. Ved at give et peroralt tilskud af vitamin D i daglige doser på 10 µg igennem 2 år fandtes således øget knoglemasse målt på lårbenshalsen sammenlignet med placebo, men ikke svarende til trochanterregionen eller distale radius, hos ældre oppegående kvinder (Ooms *et al.*, 1995). En anden, ligeledes dobbelt-blindet og randomiseret undersøgelse af ældre kvinder påviste mindre tab i knoglemasse målt på lårbenshalsen efter tilskud af 17,5 µg vitamin D plus 500 mg kalcium dagligt i 2 år end efter tilskud af 5 µg plus 500 mg kalcium dagligt. Begge doser begrænsede tabet af knoglemasse i columna (Dawson-Hughes *et al.*, 1995). Derimod fandtes i en undersøgelse af mænd, med en høj habituel indtagelse af kalcium, som fik tilskud af kalcium og vitamin D, ingen effekt på knoglemassen (Orwoll *et al.*, 1990).

Effekt på frakturhyppighed

Effekten af tilskud af vitamin D på markører for knogleomsætning og knogletæthed peger i retning af, at der også kan være en gavnlig effekt på frakturrisikoen ved vitamin D tilskud. Der er til dato publiceret 4 større randomiserede undersøgelser, hvor man har søgt at vurdere den primært

profylaktiske effekt af vitamin D, 1 ublindet, hvor vitamin D blev indgivet parenteralt og 3 blinde, hvor tilskud af vitamin D blev indtaget oralt.

En finsk undersøgelse inkluderede to grupper ældre kvinder og mænd, 1) hjemmeboende med en alder på over 95 år og 2) plejehjemsboere mellem 75 og 84 år (Heikinheimo *et al.*, 1992). De blev randomiseret efter fødselsmåned til en kontrolgruppe, som ikke fik behandling, eller til årlige intramuskulære injektioner af ergocalciferol (vitamin D₂), første gang 3.750 µg og herefter 7.500 µg, indgivet en gang hvert efterår, over en fireårig periode. Observationsperioden var i gennemsnit godt 3,5 år. Der fandtes en signifikant lavere total frakturhyppighed i den vitamin D behandlede gruppe sammenlignet med kontrolgruppen (16,4% vs. 21,8%; $P < 0,034$), først og fremmest som følge af en nedsat hyppighed af frakturer af arme og ribben. Der var ligeledes færre frakturer af lårben hos de vitamin D behandlede, men forskellen var ikke statistisk signifikant. Reduktionen i frakturhyppigheden efter vitamin D behandlingen var stort set den samme blandt de hjemmeboende og de ældre, der boede på plejehjem. Frakturer af ryghvirvlerne blev ikke specielt undersøgt i dette studie.

I en blindet fransk undersøgelse blev i alt 3.270 raske kvinder i alderen 69-106 år (gennemsnit 84 år), som boede på plejehjem eller i beskyttede boliger, randomiseret til oral behandling med placebo eller med 1,2 g calcium og 20 µg vitamin D (vitamin D₃) dagligt (Chapuy *et al.*, 1992). Efter 18 måneders behandling fandtes antallet af hoftefrakturer nedsat med 43% ($P = 0,043$) og det samlede antal frakturer (hvirvelfrakturer ikke registreret) med 32% ($P = 0,015$) i gruppen, der fik tilskud af vitamin D og calcium. Hos en undergruppe fandtes en signifikant nedsættelse af koncentrationen af parathyroideahormon i blodet og forøgelse af koncentrationen af 25-OHD som følge af behandlingen. Knoglemasse i lårbenet steg

med 2,7% i den behandlede gruppe, mens den faldt med 4,6% i placebo-gruppen ($P < 0,001$). Undersøgelsen er blevet opgjort og resultaterne bekræftet efter yderligere 18 måneders behandling (Chapuy *et al.*, 1994).

I en blindet amerikansk undersøgelse blev 389 hjemmeboende mænd og kvinder, alle over 65 år, randomiseret til behandling med placebo eller med 17,5 µg vitamin D (vitamin D₃) og 500 mg kalcium dagligt igennem 3 år (Dawson-Hughes *et al.*, 1997). I alt 37 personer fik i observationsperioden en osteoporotisk fraktur (hvirvelfrakturer ikke registreret), heraf 26 (incidens: 12,9%) i placebo-gruppen og 11 (incidens: 5,9%) i gruppen, der fik tilskud af kalcium og vitamin D ($P = 0,02$). Faldhyppigheden blev også målt og var den samme i de to grupper. Langt hovedparten af frakturerne fandtes hos kvinder. Biokemiske markører for knogleomsætningen fandtes signifikant lavere og totalknoglemassen højere i den aktivt behandlede gruppe hos både mænd og kvinder.

En hollandsk undersøgelse af 2.600 mænd og kvinder mellem 70 og 97 år, fandt imidlertid ingen reduktion af hyppigheden af frakturer i den gruppe, der fik 10 µg vitamin D₃ dagligt (uden kalciumtilskud, men med en høj daglig kalciumindtagelse fra kosten) sammenlignet med den gruppe, der fik placebo (Lips *et al.*, 1996). Langt hovedparten af de undersøgte var raske og velfungerende med god gangfunktion. Behandlingen blev givet i maksimalt 3 år og i løbet af en observationsperiode på maksimalt 4 år havde 48 personer i placebo-gruppen og 58 personer i vitamin D gruppen haft en hoftefraktur ($P = 0,39$). Der var heller ikke signifikante forskelle i hyppigheden af øvrige frakturer (hvirvelfrakturer ikke registreret) i de to grupper. 25(OH)D koncentrationen i blodet var betydeligt højere i den vitamin D behandlede gruppe (60 nmol/L) end i placebo-gruppen (23 nmol/L). Alle deltagerne blev opfordret til en høj indtagelse af mejeriprodukter for at sikre en høj kalciumindtagelse, hvorfor den gennemsnitlige

indtagelse var godt 850 mg/dag i begge grupper. Indtagelsen af vitamin D gennem kosten er ikke opgivet.

Undersøgelser har også søgt at vurdere effekten af indgift af aktive vitamin D analoger på frakturhyppighed, primært ryghvirvelfrakturer. Effektiv blinding har været vanskelig i disse studier, da risiko for hypercalcæmi er stor, og da dosis som regel styres efter bl.a. koncentrationen af kalcium i blodet. Hos 622 ældre kvinder, som havde fået diagnosticeret en osteoporotisk hvirvelfraktur var 0,5 µg 1,25-(OH)₂D dagligt gennem 3 år i stand til at nedsætte hyppigheden af nye hvirvelfrakturer signifikant sammenlignet med en gruppe som fik kalciumtilskud. Også andre frakturer blev reduceret signifikant i den vitamin D behandlede gruppe (Tilyard *et al.*, 1992). To andre, men mindre undersøgelser, hvor man gav 1,25-(OH)₂D i en daglig dosis på ~ 0,4-0,6 µg dagligt eller "placebo" gennem en 2-årig periode til ældre kvinder med osteoporotisk ryghvirvelfraktur, fandt ingen forskel i hyppigheden af nye hvirvelfrakturer i de to grupper (Ott *et al.*, 1989; Gallagher *et al.*, 1990).

Endelig har undersøgelser med en anden vitamin D analog, 1α(OH)D, vist reduceret brudforekomst (Orimo *et al.*, 1987).

2.2 Børn

I et dobbelt blindt interventionsstudie i Finland fandtes ingen effekt af et vitamin D tilskud på 10 µg/dag på hverken knoglemineraltilvækst eller kalciummetabolisme hos 8-10 årige (Ala Houhala *et al.*, 1988). Det blev konkluderet, at vitamin D tilskud ikke var nødvendigt for skolebørn i lande beliggende højt mod nord. Det skal bemærkes at mælkeprodukter ikke var vitamin D berigede på det pågældende tidspunkt i Finland, mens margarine var beriget med 7 µg/100g. Det skal også bemærkes, at mineraltilvæksten blev målt med single foton absorptiometri på underarmen svarende til kortikal knogle. Denne metode anses ikke for at være optimal i

forbindelse med interventionsstudier. Der foreligger således ingen studier, der dokumenterer at større børn på vores breddegrader generelt har behov for en større vitamin D indtagelse. Det er muligt, at den lave vitamin D indtagelse hos danske børn kompenseres via soleksposition i sommerhalvåret. Det er også ukendt, i hvilken grad en eventuel negativ indflydelse af lav vitamin D status i vinterhalvåret kan kompenseres af en højere status i sommerhalvåret. Vores viden er således mangelfuld, og der er brug for flere interventionsstudier med bl.a. pubertetsbørn, der har en hurtig mineraltilvækst, før man kan udtale sig med større sikkerhed.

2.3 Konklusion

Det er uklart, hvorvidt vitamin D tilskud nedsætter risikoen for brud hos ældre. I to af de refererede undersøgelser er der givet en kombination af vitamin D og kalcium, og her observeredes en nedsat brudforekomst, mens der ikke blev fundet nogen effekt i et hollandsk studie (en population, der på mange måder ligner vores), hvor der alene blev givet vitamin D tilskud. Viden om børn er begrænset, men den tilgængelige viden tyder ikke på, at børn har nogen gavn af øget vitamin D indtagelse.

3. Hvordan kan vitamin D forsyningen bedres?

3.1 Kostændringer

Danskerne får 2-4 µg vitamin D dagligt gennem kosten (Andersen *et al.*, 1996). Med andre ord skal indtagelsen øges 1-3 µg/dag for voksne indtil 60 års alderen, og 6-8 µg/dag for de ældre, hvis den skal nå det anbefalede niveau. Den bedste kilde til vitamin D er fisk, især de fede fisk, og det er ikke muligt at øge vitamin D indtagelsen til de anbefalede mængder uden at øge indtagelsen af fisk. Et spørgsmål er, om det kan lade sig gøre under hensyntagen til øvrige kostanbefalinger. Hvad angår fisk anses 200-300 g om ugen at være en passende mængde. Endvidere anbefales at veksle mellem fede og magre fisk. Tages der udgangspunkt heri, kan vitamin D indtagelsen fra fisk f.eks. se således ud:

Eks. 1.	Pr. uge:	
Ansjos	60 g	8,4 µg vitamin D
Hellefisk 50 g	2,0 µg vitamin D	
Regnbueørred	100 g	13,0 µg vitamin D
Sild	50 g	8,4 µg vitamin D

I alt	260 g	31,8 µg vitamin D
Gennemsnit/dag		4,5 µg vitamin D

Eks. 2.	Pr. uge:	
Laks	150 g	7,5 µg vitamin D
Røget makrel	50 g	3,0 µg vitamin D
Torskerogn	50 g	5,5 µg vitamin D
Sardin i tomat	50 g	6,0 µg vitamin D

I alt	300 g	22,0 µg vitamin D
Gennemsnit/dag		3,1 µg vitamin D

Andre gode vitamin D kilder udover fisk er kød, æg og mælk (se s. 27). En passende daglig indtagelse af mælk er omkring ½ liter (fortrinsvis magre mælkeprodukter >3 års alderen). Ligeledes er en passende indtagelse af kød for voksne ca. 100 g om dagen. En passende mængde æg kan sættes til ½ om dagen. Vitamin D indtagelsen fra disse levnedsmidler i nævnte mængder vil i gennemsnit dagligt give ca. 1,4 µg vitamin D. Lægges dette til bidraget fra fisk vil man få mellem 4,5 og 5,9 µg vitamin D dagligt i gennemsnit. Andre levnedsmiddelgrupper kan kun bidrage med beskedne mængder vitamin D. Det vil sige, at skal man spise en fornuftig sammensat kost - efter danske forhold og retningslinier - vil det være vanskeligt at få over 5 µg vitamin D dagligt fra kosten.

Selvom det for ældre ikke vil være tilstrækkeligt at øge vitamin D indtagelsen via kosten, vil en øget indtagelse af fisk generelt i befolkningen indebære fordele. Foruden at være en god vitamin D kilde indeholder fisk (saltvandsfisk) også meget jod og selen, og høj fiskeindtagelse, svarende til omkring 300 g om ugen, er forbundet med mindre risiko for hjerte-kar-sygdom.

Kostændringer kan imidlertid kun vanskeligt implementeres i befolkningen. Specielt er der en gruppe, man aldrig vil kunne få til at spise fisk. Men det betyder ikke, at man ikke skal oplyse om det gavnlige i at øge fiskeindtagelsen, specielt for dem, som i dag kun sjældent spiser fisk, heller ikke selv om man beslutter sig for andre initiativer for øget vitamin D forsyning, som f.eks. berigelse af kosten.

Det kan konkluderes, at kostændringer alene ikke vil kunne øge vitamin D indtagelsen til det anbefalede niveau for ældre (over 60 år).

Der åbner sig således tre muligheder for at ældre, og andre i risikogruppen, kan nå den anbefalede forsyning af vitamin D:

1. Øget soleksponeering.
2. Kosttilskud.
3. Levnedsmiddelberigelse.

3.2 Soleksponeering

Som tidligere beskrevet kan man kun danne vitamin D via soleksponeering i sommerhalvåret i Danmark. Den præcise længde af perioden, hvor der kan dannes vitamin D er ikke kendt, men perioden strækker sig formentlig fra april til og med september. Der kan sandsynligvis dannes vitamin D det meste af dagen i sommermånederne. For ældre menes 10-15 min, 3 gange om ugen med soleksponeering af hænder, arme og ansigt at være tilstrækkeligt til at kunne opretholde en god vitamin D status (Webb & Holick, 1988).

Angående soleksponeering er det værd at være opmærksom på, at man ikke behøver at opholde sig i solen, mens solen står højest på himlen for at danne vitamin D. Ligeledes er der ingen grund til, at man bliver solskoldet eller brun. En anbefaling om dagligt at sørge for soleksponeering er derfor ikke i modstrid med anbefalingen om at undgå solskoldning og ophold i solen i middagstimerne pga. risiko for hudkræft. Der er ikke behov for egentlig solbadning.

3.3 Kosttilskud med vitamin D

Anbefaling af kosttilskud med vitamin D har visse fordele. Kosttilskud kan målrettes præcist mod de personer, som har behov for det. Endvidere kan man give det i en afpasset mængde, og undgå at nogle vil få en uforholdsmæssig høj indtagelse, som kan være en risiko ved berigelse af kosten. Når det drejer sig om kosttilskud med vitamin D, kan det med fordel gives sammen med kalciumtilskud, når dette anbefales.

Problemet med kosttilskud, som med kostændringer, er at det kræver en aktiv handling af den enkelte. Dette forudsætter således, at den enkelte bliver bekendt med det fornuftige i at tage tilskud. Altså kræves der oplysning mål-

rettet til den relevante gruppe. En anden ulempe er, at tilskud med vitamin D og kalcium er relativt dyrt, hvorfor nogle måske ikke vil tage det af den grund.

De, der har størst behov for tilskud, er imidlertid personer, som i stor udstrækning i forvejen er i kontakt med behandlingssystemet, f.eks. plejehjemsbeboere og andre, som ikke dagligt færdes udendørs. Det bliver derfor væsentligt at oplyse plejepersonalet og andre social- og sundhedsarbejdere, om det fornuftige i at ældre får vitamin D tilskud. En anden målgruppe, mørklødede indvandrerpiger og -kvinder, er sandsynligvis sværere at nå med oplysning.

3.4 Berigelse af kosten med vitamin D

Berigelse af et eller flere levnedsmidler med et næringsstof, kan være en effektiv måde at øge en ellers lav indtagelse af et specifikt næringsstof på. Forudsætningen er dog, at der findes et egnet levnedsmiddel. Et levnedsmiddel vil være egnet, hvis det indtages af stort set alle i målgruppen, og hvis fordelingen af indtagelsen er nogenlunde jævn, så der ikke er nogen, som stort set ikke får øget indtagelsen af det pågældende næringsstof, mens andre får øget indtagelsen betragteligt. Yderligere er det selvfølgelig en forudsætning, at det rent teknologisk er muligt at berige levnedsmidlet, og at berigelsen ikke vil påvirke kvaliteten af det (smag, udseende m.m.). Et specifikt problem ved berigelse med et fedtopløseligt vitamin som vitamin D er, at de levnedsmidler, det er muligt at berige, begrænser sig til levnedsmidler med et vist fedtindhold, altså levnedsmidler hvis indtagelse, af andre årsager, bør begrænses. Det er dog teknologisk muligt at berige skummetmælk med vitamin D.

De levnedsmidler, som kan komme på tale med hensyn til vitamin D berigelse er:

Mælk

Smør og margarine

Ost

Følgende beregninger er foretaget (tabel 3.1):

For hvert levnedsmiddel beregnes hvilken berigelse, der kræves for at opnå en gennemsnitlig indtagelse på henholdsvis ca. 5 og 10 μg vitamin D dagligt. Desuden beregnes hvordan en kombination af berigelse af mælk og smør/margarine kan øge den gennemsnitlige indtagelse til ca. 10 μg dagligt. I tabellen ses fordelingen af vitamin D indtagelsen i befolkningen ved de nævnte berigelser. I tabel 3.2 vises indtagelsen hos ældre kvinder ved de samme berigelser. Ved alle beregninger tages udgangspunkt i den aktuelle indtagelse af de enkelte levnedsmidler og vitamin D (Andersen *et al.*, 1995).

Tabel 3.1. Vitamin D indtagelsen ($\mu\text{g}/\text{dag}$) ved forskellige vitamin D berigelser. Tal angivet for alle, 15-80 år.

Levnedsmiddel (berigelse)	Middeltal	10 percentil	Median	90 percentil
Mælk (0,5 $\mu\text{g}/100$ g)	4,6	2,0	4,1	7,8
Mælk (2,2 $\mu\text{g}/100$ g)	9,3	3,0	8,1	17,0
Smør/margarine (4,5 $\mu\text{g}/100$ g)	4,8	2,3	4,2	7,7
Smør/margarine (18,5 $\mu\text{g}/100$ g)	10,0	4,6	9,2	16,3
Ost (6 $\mu\text{g}/100$ g)	5,3	2,7	4,8	8,3
Ost (26 $\mu\text{g}/100$ g)	12,1	5,1	11,4	20,0
Mælk (0,3 $\mu\text{g}/100$ g) og smør/margarine (2 $\mu\text{g}/100$ g)	4,7	2,4	4,2	7,5
Mælk (1,1 $\mu\text{g}/100$ g) og smør/margarine (9,5 $\mu\text{g}/100$ g)	10,0	4,9	9,3	15,7

Tabel 3.2. Vitamin D indtagelsen ($\mu\text{g}/\text{dag}$) ved forskellige berigelser med vitamin D. Tal for kvinder 65-74 år.

	Middeltal	10 percentil	Median	90 percentil
Mælk (0,5 $\mu\text{g}/100$ g)	4,8	2,3	4,2	8,1
Mælk (2,2 $\mu\text{g}/100$ g)	8,6	3,1	8,0	14,9
Smør/margarine (4,5 $\mu\text{g}/100$ g)	5,6	3,1	4,8	8,6
Smør/margarine (18,5 $\mu\text{g}/100$ g)	11,5	6,0	11,4	18,6
Ost (6 $\mu\text{g}/100$ g)	5,6	2,7	5,1	9,8
Ost (26 $\mu\text{g}/100$ g)	11,9	4,6	11,9	19,4
Mælk (0,3 $\mu\text{g}/100$ g) og smør/margarine (2 $\mu\text{g}/100$ g)	5,2	2,8	4,3	8,5
Mælk (1,1 $\mu\text{g}/100$ g) og smør/margarine (9,5 $\mu\text{g}/100$ g)	10,1	5,8	9,4	15,9

Ved en berigelse af mælk på 0,5 $\mu\text{g}/100$ g vil under halvdelen af målgruppen få mere end 5 μg vitamin D dagligt i gennemsnit. Beriges mælk med 2,2 $\mu\text{g}/100$ g er der fortsat ca. 25%, som vil få under 5 μg . Få procent vil få over 30 μg vitamin D dagligt og ganske få endda over 40 μg . En simpel udregning viser, at hvis man drikker 2 liter mælk dagligt vil vitamin D indtagelsen fra mælk alene være 44 μg . En berigelse af mælk alene er langt fra optimal som følge af den skæve fordeling i mælkeindtagelsen.

En fordel ved vitamin D berigelse af smør og margarine er, at målgruppen, ældre, generelt bruger lidt mere smør og margarine end yngre. Spredningen i indtagelsen er dog forholdsvis stor.

Berigelse af ost med 6 µg vitamin D vil kun give ca. 10% af de ældre kvinder 10 µg eller derover, mens knap 50% vil få under 5 µg. Beriges med 26 µg vitamin D vil næsten 25% af de ældre kvinder få under 5 µg dagligt, pga. en skæv fordeling af indtagelsen af ost. Flere vil få en indtagelse over 30 µg dagligt. Der er i beregningerne regnet med, at alt ost beriges. Man må formode, at det vil være forbundet med praktiske vanskeligheder, da ost fremstilles mange steder og findes som mange typer, hvoraf en del er importerede. Ost skal beriges med et forholdsvis højt vitamin D niveau, for at indtagelsen af vitamin D i befolkningen skal øges effektivt, og dette kan måske påvirke smag eller kvalitet af produktet.

Endelig er der den mulighed at berige flere forskellige levnedsmidler. En kombination af vitamin D beriget mælk (1,1 µg/100 g) og vitamin D beriget margarine og smør (9,5 µg/100 g) vil give 95% af befolkningen over 5 µg/dag, mens kun ganske få vil få over 30 µg/dag. Fordelen ved en kombineret berigelse er, at flere får gavn af den, og at spredningen bliver lidt mindre end ved de øvrige berigelser.

En vitamin D berigelse på 1 µg/100 ml mælk har i en undersøgelse (Keane *et al.*, 1998) vist signifikant at øge 25-OHD i blodet hos en gruppe ældre, som hver dag fik udleveret ½ l beriget mælk i forhold til kontrolgruppen, som fik udleveret ikke-beriget mælk. Man kan ikke umiddelbart slutte, at en øgning i vitamin D indtagelsen på 5 µg vitamin D/dag er tilstrækkeligt til at nedsætte brudrisikoen, men undersøgelsen viser, at vitamin D beriget mælk har effekt på organismens vitamin D status. Det vil være mest nærliggende, at stile efter en vitamin D indtagelse i gruppen af ældre på 10 µg/dag, svarende til det anbefalede niveau.

Der er to grupper, som har størst behov for en øgning i vitamin D indtagelsen. Den første gruppe er ældre, specielt ældre som ikke dagligt kommer udendørs. Den anden gruppe er mørklødede kvinder, som har lav solesponering af huden. Til den første gruppe hører f.eks. ældre immobile, ældre på plejehjem og ældre, som er dårligt gående. Et problem med berigelse er, at disse ældre ofte har lav fødeindtagelse, og derfor sandsynligvis vil være blandt dem, som får den laveste vitamin D indtagelse også efter berigelse. Selvom man vælger berigelse, skal der derfor gøres en ekstra indsats over for denne gruppe.

Den anden målgruppe - mørklødede - består primært af indvandrerkvinder, hvis kostvaner er utilstrækkeligt oplyst. Det er derfor vanskeligt at vide, i hvor høj grad denne gruppe har gavn af de omtalte berigelser.

3.5 Regulering af vitamin D

Danmark

I Danmark begyndte man at tilsætte vitamin A og D til margarine i 1930'erne, men tilsætningen blev først obligatorisk i 1961. I 1985 blev krav om tilsætning af vitamin D ophævet, mens tilsætning af vitamin A blev bibeholdt. Tilsætning af vitamin A er nu frivillig, idet kostundersøgelserne fra såvel 1985 som 1995 viser, at indtagelsen typisk er høj, næsten dobbelt så høj som anbefalingen.

Argumentet for at tilsætte disse vitaminer til margarine var, at margarine bruges som erstatning for smør og derfor bør indeholde samme mængder som smør. I 1920'erne blev der også set mangel på vitamin A i København. Tilsætningen af vitamin A var på 780 µg/100 g margarine og af vitamin D tilsattes 1,25 µg/100 g.

I forbindelse med udarbejdelse af en ny margarinelov besluttede man at ophæve kravet om tilsætning af vitamin D. Begrundelsen var, at den tilsatte mængde var så lav, at den ikke kunne siges at have væsentlig betydning for dækning af befolkningens behov for vitamin D. Der var heller ikke konstateret symptomer på vitamin D mangel generelt i befolkningen.

Myndighedernes synspunkt var, at enten skulle der være vigtige ernæringsmæssige begrundelser for tilsætningen, og så skulle der tilsættes så meget, at der var tale om et væsentligt bidrag, eller også skulle tilsætningen ophøre. Det blev som nævnt, sidstnævnte synspunkt, der blev konklusionen.

I perioden 1972 -1976 var det tilladt at tilsætte vitamin A og D til letmælk ifølge en generel tilladelse i lovgivningen. Der var altså ikke tale om en lovpligtig tilsætning. Begrundelsen var, at opveje det lavere indhold af disse vitaminer i den mindre fedtholdige mælk, men de tilladte mængder var meget højere end de naturligt forekommende. For vitamin D tillod man fra 2,5 µg til 3,8 µg/100g. Der var en del kritik af vitaminiseringen fra forbrugerne. Nogle fandt, at en sådan tilsætning til mælk var unaturlig. Andre fremførte, at der var risiko for at småbørn fik for meget vitamin D. I 1976 blev tilladelsen til tilsætning af vitaminer til mælk ophævet.

Andre lande

I forbindelse med et nordisk projekt "Addition of Nutrients to Food - Principles and Practices" (Tema Nord, 1995) blev der udsendt et spørgeskema til 14 europæiske lande, samt Australien, Canada og USA om deres lovgivning og praksis på næringsstofområdet. Supplerende oplysninger blev indhentet i forbindelse med Scoop-arbejdet, der foregik i EU-regi "Scientific considerations for the development of measure on the addition of vitamins and minerals to foodstuffs", som blev afsluttet i 1996.

Af tabel 3.3 fremgår hvilke produkter, der tilsættes vitamin D. I en række lande er tilsætning af vitamin D til margariner obligatorisk, mens der i andre lande er en generel tilladelse til at tilsætte vitamin D. Maksimumsgrænserne i de forskellige lande ligger mellem 2,5 µg og 13,2 µg/100 g margarine. Enkelte lande tillader endvidere tilsætning af vitamin D til olier, og andre tillader tilsætning af vitamin D til mælk med lavt fedtindhold. Maksimumsværdierne fremgår af tabellen.

Tabel 3.3. Berigelse med vitamin D i nogle industrialiserede lande.

Land	Margarine (pr. 100 g)	Olie (pr. 100 ml)	Mælk (pr. 100 ml)
Belgien	tilladt, men ingen mængde opgivet		
England	7-8,8 µg		
Finland	5-10 µg		0,08 µg (i fedtfattig mælk)
Grækenland	3,7 µg		<1 µg
Holland	7,5 µg		
Island	7,5 µg		0,38 µg (skummet AD mælk)
Norge	8 µg	8 µg	
Sverige	7,5-10 µg	7,5-10 µg	0,38-0,5 µg (fedtfattig mælk)
Østrig	<2,5 µg	<2,5 µg	
Canada	>13,2 µg		0,88-1,17 µg
USA	8,2 µg		1,06 µg

4. Andre positive og negative virkninger af vitamin D

4.1 Positive virkninger af øget vitamin D indtagelse

Foruden tarm, skelet, biskjoldbruskkirtler og nyrer, der udgør de klassiske målorganer for vitamin D, er der påvist receptorer i en lang række andre væv tydende på mere generelle biologiske effekter. Disse omfatter bl.a. 1) differentierende og antiproliferative effekter, 2) effekt på regulationen af immunapparatet.

Differentierende og antiproliferative effekter og vitaminets betydning i forebyggelse og behandling af kræft og psoriasis

Den fysiologisk aktive metabolit, 1,25-(OH)₂D, virker differentierende på en række forskellige celletyper. Samtidig synes 1,25-(OH)₂D at udøve en udtalt antiproliferativ funktion i næsten alle undersøgte cellelinier, hvad enten cellerne er maligne eller ej (Abe *et al.*, 1981; Tanaka *et al.*, 1982; Clemens *et al.*, 1983; Honma *et al.*, 1983; Eisman *et al.*, 1986; Bonnuci 1981; Merke *et al.*, 1987). Fire prospektive undersøgelser har rapporteret om omvendte associationer mellem vitamin D indtagelsen og risiko for tyktarmskræft (Garland *et al.*, 1985, Bostick *et al.*, 1993, Kearney *et al.*, 1996, Martinez *et al.*, 1996), men kun i to undersøgelser, the Western Electric Study (Garland *et al.*, 1985) og the Nurses` Health Study (Martinez *et al.*, 1996) fandtes sammenhængen at være signifikant. Den største af undersøgelserne, the Nurses` Health Study, som omfattede næsten 90.000 registrerede sygeplejersker, fandt, efter en opfølgingsperiode på 12 år, den stærkeste nedsatte risiko for colorectal cancer hos personer, som havde højeste indtagelse af vitamin D fra kost og tilskud, især hvis de kvinder, som havde oplyst, at de havde ændret deres indtagelse af mælk, blev udeladt fra analysen. Hos denne gruppe kvinder med et relativt konstant mælkeforbrug var multivariat relativ risiko 0,42 (95% konfidens interval: 0,16-0,70) for kvinder med vitamin D indtagelse på >14 µg/dag sammenlignet med kvinder, som indtog <3 µg/dag. I et nested case-control studie blev fundet, at

risikoen for colon cancer faldt ved øgede niveauer af 25-OHD i blodet (Tangrea *et al.*, 1997). Forsøg med 1,25-(OH)₂D i behandling af maligne sygdomme har i dyreundersøgelser vist lovende resultater (Honma *et al.*, 1983; Eisman *et al.*, 1986), men de første kliniske undersøgelser på mennesker har været skuffende (Paquette & Koeffler, 1992; McCarley, 1993).

I huden hæmmer vitamin D analoger vækst af bindevævsceller og hudceller (Clemens *et al.*, 1983) og forhorning af hudceller (Smith *et al.*, 1986). Lokal behandling med 1,25-(OH)₂D og andre vitamin D forbindelser (calcipotrol) til patienter med hudsygdommen psoriasis har vist sig at have betydelig helbredende virkning (Kragballe, 1991).

Effekter på regulationen af immunapparatet

Forekomsten af vitamin D receptorer i immunceller (Bhalla *et al.*, 1983; Provvedini *et al.*, 1983; Rigby *et al.*, 1984; Lemire *et al.*, 1985) samt stimulerede makrofagers evne til at producere 1,25-(OH)₂D har øget interessen for dette hormons virkninger inden for immunsystemet. Dyreundersøgelser har vist, at 1,25-(OH)₂D kan modvirke autoimmune sygdomme (Holick & Adams, 1998). Der er meget, der tyder på, at indgift af høje og toksiske doser er nødvendige for eventuelt at være virksomme i behandlingen af disse sygdomme (Bikle, 1992). Der forskes derfor for tiden meget i udviklingen af analoge vitamin D forbindelser med specifik effekt på disse sygdomme og uden vitamin D's toksiske virkninger.

4.2 Hypervitaminose

Det er ikke muligt at få for meget vitamin D fra naturlige kilder (Miller & Norman, 1984). Derimod er der beskrevet hypervitaminose ved indtagelse af berigede levnedsmidler, specielt mælk (Jacobus *et al.*, 1992; Scanlon *et al.*, 1995). Vitamin D forgiftning er, omend sjældent, beskrevet hos patienter,

der behandles med store doser vitamin D, og hos mennesker, der har taget for meget vitamintilskud (Miller & Norman, 1984).

Hypervitaminosis D er et yderst alvorligt problem, som på længere sigt kan resultere i irreversible kalkindlejringer i blandt andet hjertekar-systemet, lunger og nyrer. Andre symptomer, også udløst af hypercalcæmi, er appetitløshed, kvalme, opkastninger, tørst, store vandladninger, muskelsvaghed, ledsmerter, hovedpine, træthed og konfusion og diffus afkalkning af knogler (Miller & Norman, 1984). Ved svær hypercalcæmi vil hjertets funktion påvirkes som følge af rytmeforstyrrelser, eventuelt hjertestop. I dyreundersøgelser er der fundet fosterskader, involverende hjertekar-systemet, ved indgift af store doser vitamin D. Også hos mennesker er der påvist sammenhæng mellem hypercalcæmi udløst af overdosering af vitamin D under graviditet og forekomsten af medfødte misdannelser af hjerte-kar-systemet, især supravulvulær aortastenose. Hypervitaminosis D antages at skyldes et højt niveau af 25-OHD og ikke et for højt niveau af 1,25-(OH)₂D.

Det skal understreges at vitamin D er vidtgående atoksisk og selv store doser tåles i reglen. Det anføres således, at hypervitaminosis D først udløses ved daglige indtagelser af 25 til 75 µg/kg legemsvægt igennem flere uger, svarende til mere end 1.500 µg om dagen for en voksen person (Chesney, 1988). På grund af stor variation i tolerancen for vitamin D er en mindste toksisk enkeltdosis vanskelig at give, men 25.000 µg tåles i reglen. Efter anden verdenskrig, hvor man i England berigede ikke alene mælk men også kornprodukter med vitamin D, var det ikke usædvanligt, at børn fik op til 100 µg/dag, især hvis de også fik kosttilskud indeholdende vitamin D. Enkelte af disse børn udviklede hypervitaminosis D, og efter en halvering af vitamin D indtagelsen ophørte disse tilfælde (Chesney, 1988). I USA er der beskrevet hypercalcæmi hos 8 patienter, der havde drukket mælk med et vitamin D indhold på op til ca. 6 mg/liter fra et lokalt mejeri, som følge af

defekt doseringsudstyr (Jacobus *et al.*, 1992). I en undersøgelse fra det samme område blev en gruppe på 234 personer undersøgt, som havde drukket mindst en kop mælk dagligt gennem nogen tid fra det pågældende mejeri, som havde overberiget mælken i 4 år. Man fandt, at indtagelsen af mælk var ledsaget af øget indhold af 25-OHD i blodet og øget udskillelse af kalcium i urinen. Kalciumudskillelsen var dog ikke højere end forventet og nyrefunktionen var normal.

I en undersøgelse over sikkerheden af forskellige doseringsmåder, hvor 449 ældre personer indgik, fandtes ingen forskel i indholdet af 25-OHD i blodet mellem lav daglig dosering (20-40 µg) og høj dosering (2,5-15 mg med periodevis pauser på 6-12 måneder) (Byrne *et al.*, 1995). Variationen i 25-OHD i blodet var 57-105 nmol/l for lav og 55-87 nmol/l for høj dosering - koncentrationer indenfor normalområdet hos unge personer. Hypercalciæmi fandtes kun i 3 personer, hvoraf 2 havde sygdomme, der prædisponerede dem til hypercalciæmi.

I en nyligt publiceret finsk undersøgelse kunne man vise, at 3 års tilskud med vitamin D₃ i en daglig dosis på 7,5 µg - givet sammen med tilskud af kalcium, medførte en 4,1% stigning af LDL-kolesterol, et fald på 5,2% af HDL-kolesterol og et fald på 10,5% af HDL/LDL ratio sammenlignet med placebo i form af kalciumtilskud (Heikkinen *et al.*, 1997). Disse ændringer i blodets lipoproteinmønster antyder, at tilskud af vitamin D, selv i små doser, kan øge risikoen for iskæmisk hjertesygdom, men resultaterne bør bekræftes.

5. Diskussion og konklusion

5.1 Diskussion

Indtagelsen af vitamin D er lavere end det anbefalede i alle grupper af befolkningen. Det er imidlertid ikke det samme som at sige, at alle har behov for at øge indtagelsen. For det første fordi vi i sommerhalvåret får den største mængde vitamin D gennem sollyset, for det andet fordi den lave indtagelse bør kobles sammen med øget hyppighed af biokemiske eller kliniske tegn på mangel, før man kan godtgøre, at der er et behov for at øge indtagelsen.

Flere undersøgelser af vitamin D status i Danmark viser, at ældre generelt har lavere vitamin D status end yngre, og at mange ældre har meget lav status, specielt de ældre, som ikke kommer udendørs dagligt eller som ikke regelmæssigt tager vitamintilskud. Blandt disse ses også biokemiske tegn på osteomalaci. Der er således ingen tvivl om, at der er grund til at øge vitamin D indtagelsen hos ældre, der ikke dagligt kommer udendørs.

Med vor nuværende viden kan vi ikke konkludere, at en øgning i vitamin D indtagelsen til 1-2 gange de anbefalede tilførsler kan nedsætte risikoen for fraktur.

Til spædbørn anbefaler Sundhedsstyrelsen vitamin D tilskud i første leveår, og følges denne anbefaling sikres at spædbørn ikke udvikler vitamin D mangel. Selvom vitamin D indtagelsen hos de større danske børn er lav, er der ikke med den nuværende viden holdepunkter for, at danske børn generelt lider af vitamin D mangel. Ligeledes er der ingen dokumentation for, at voksne (ikke ældre) har behov for øget vitamin D indtagelse. Der kan dog være undergrupper blandt både børn og voksne, som kan have gavn af øget vitamin D indtagelse. Her tænkes først og fremmest på

mørklødede (indvandrer)børn i puberteten, hvor der er en stor knogletilvækst, samt mørklødede og tildækkede kvinder.

Der er ingen optimal måde at øge indtagelsen af vitamin D hos ældre på. Det er ikke muligt gennem kostændringer svarende til en anbefalet kostsammensætning at opnå en indtagelse svarende til det anbefalede niveau. Valget står derfor mellem berigelse af kosten eller anbefaling af kosttilskud til de, som ikke får tilstrækkeligt sollys. Berigelse af kosten kan være en effektiv måde at øge indtagelsen af et bestemt næringsstof på i befolkningen som helhed.

De danske myndigheders holdning til berigelse af fødevarer er, at berigelse kun er berettiget, hvis den må formodes at ville afhjælpe en påvist eller forebygge en sandsynlig mangelfuld tilførsel af det pågældende næringsstof hos en ikke ubetydelig del af befolkningen. Inden tilsætning af et næringsstof skal bruges målrettet som et ernæringsmæssigt instrument, bør man først undersøge følgende:

- 1) Om der er behov for at øge indtagelsen af næringsstoffet.
- 2) Om en tilsætning af næringsstoffet kan forøge målgruppens indtagelse effektivt.
- 3) Om der er andre muligheder for at øge målgruppens indtagelse, og hvorledes tilsætningens effekt kan evalueres.

Berigelse vil effektivt kunne øge indtagelsen af vitamin D hos "normalt-spisende" ældre. Men indtagelsen hos de småtspisende ældre, som er alment svækkede i mindre eller større udstrækning, vil efter alt at dømme ikke blive øget tilstrækkeligt til, at det har en effekt og det er denne gruppe, der især har brug for en øget indtagelse. Nogle har brug for et kalci-umtilskud, og her kan man med fordel give både vitamin D og kalcium samtidig, for at sikre at indtagelsen af begge næringsstoffer er tilstrækkelig, samt at kalciumoptagelsen bliver optimal.

Flere lande tillader berigelse af kosten med vitamin D, men der er ingen, som har evalueret effekten af tilsætningen. Sammenlignes vitamin D status eller forekomsten af knoglebrud i Danmark med de øvrige skandinaviske lande, som tillader berigelse med vitamin D, kan man ikke konstatere nogen effekt af berigelsen. En sådan sammenligning skal dog tages med et vist forbehold, da flere andre faktorer har betydning.

En mindre tilsætning vil sandsynligvis ikke have nogen effekt. Derimod vil en tilsætning, som bringer den gennemsnitlige indtagelse af vitamin D hos ældre kvinder op på 10 µg/dag, medføre en forholdsvis høj indtagelse hos grupper af befolkningen, specielt de personer, som også tager tilskud med vitamin D. Der er dog ingen dokumenteret risiko for forgiftningssymptomer ved en daglig indtagelse på op til 50 µg, og kun ganske få vil komme op på en så høj indtagelse. Der er dog en (teoretisk) mulighed for fejdosering ved berigelse med vitamin D, som kan føre til toksikologiske effekter.

Der er ingen dokumentation for, at en højere vitamin D indtagelse, svarende til de anbefalede tilførsler, vil have andre mulige positive effekter end effekten på osteoporose.

5.2 Konklusion

Arbejdsgruppen finder ikke, at der er tilstrækkeligt grundlag for at berige kosten. Der er grupper i befolkningen, som vil have gavn af en øget vitamin D indtagelse, og som derfor skal anbefales kosttilskud med vitamin D. Disse grupper omfatter:

- 1) Ældre over 65 år, herunder specielt alment svækkede ældre
- 2) Tilslørede og mørklødede kvinder og piger i puberteten
- 3) Personer, der ikke kan komme udendørs dagligt i sommerhalvåret.

Anbefalingen til disse grupper er et vitamin D tilskud på 10 µg/dag uanset om de i forvejen tager en multivitamintablet med 5 µg vitamin D. Personer, der ikke indtager mælk eller mælkeprodukter dagligt, anbefales et kombineret vitamin D/kalcium tilskud. Sundhedsstyrelsens anbefaling til spædbørn om indtagelse af vitamin D dråber op til 1 års alderen (for mørklødede op til 2 års alderen) fastholdes.

Alle danskere opfordres til at opholde sig udendørs i dagslyset mindst ½ time dagligt i hele sommerhalvåret og at spise 200-300 g fisk om ugen, vekslende mellem forskellige magre og fede typer.

5.3 Opfølgning

Arbejdsgruppen vil opfordre til:

- 1) At anbefalingerne om tilskud af vitamin D effektivt formidles til de berørte personer ved hjælp af oplysningsaktiviteter, og at der i denne forbindelse også skabes kontakt til praktiserende læger og andre sundhedsarbejdere - gennem samarbejde med Sundhedsstyrelsen.
- 2) At der foretages en undersøgelse, som kan afdække, hvor stort forbruget af kosttilskud med vitamin D er blandt de berørte personer, og at man efter en oplysningsindsats vurderer effekten af den.

- 3) At man gennem etablering af forskningsprojekter får øget viden om:
- a) Vitamin D status hos ældre, både raske og alment svækkede samt hos unge.
 - b) Forekomsten af vitamin D mangel hos indvandrerkvinder.
 - c) Betydningen af vitamin D mangel for muskelfunktion og knoglebrud.
 - d) Effekten af forskellige doser vitamin D tilskud på knogletæthed samt på markører for knogleomsætning for at kunne udtale sig med større vægt om en optimal dosis.
 - e) Effekten af øget vitamin D indtag på børn og unges knogleudvikling.

6. Referencer

Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet* 1974;1:229-233.

Abe E, Miyaura C, Sakagami H et al. Differentiation of rat myeloid leukemia cells induced by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:4990-4994.

Adams JS, Fernandex M, Endres DB et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in patients with AIDS- and non-AIDS-associated lymphoma. *Blood* 1979;73:235-239.

Adams JS, Gacad MA, Anders A et al. Biochemical indicators of disordered vitamin D and calcium homeostasis in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1986;3:1-6.

Adams JS. Regulation and actions of vitamin D. In *Kidney Stones*. New York, Raven Press, 1995, pp 145-173.

Adams ND, Garthwaite TL, Gray RW et al. The interrelationship among prolactin, 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:628-630.

Addition of Nutrients to Food - principles and practices. *Tema Nord* 1995:643.

Ala Houhala M, Koskinen T, Parviainen MT, Visakorpi JK. 25-Hydroxyvitamin D and vitamin D in human milk: Effects of supplementation and season. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1057-1060.

Ala Houhala M, Koskinen T, Terho A et al. Maternal compared with in-

fant vitamin D supplementation. Arch Dis Child 1986;61:1159-1163.

American College of Sports Medicine: ACSM position stand on osteoporosis and exercise. Med Sci Sports Exer 1995;27:1-7.

Andersen NL, Fagt S, Groth MV et al. Danskernes kostvaner 1995. Publikation nr. 235, Levnedsmiddelstyrelsen, 1996.

Bérard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. Osteoporosis Int 1997;7:331-337.

Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL et al. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells, presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:1208-1310.

Bikle DD, Morrissey RL, Zolock DT. The mechanism of action of vitamin D in the intestine. Am J Clin Nutr 1979;32:2322-2338.

Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenbergs M. Tumor necrosis factor- α regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production by human keratinocytes. Endocrinology 1991;129:33-38.

Bikle DD, Zolock DT, Morrissey RL, Herman RH. Independence of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ mediated calcium transport from de novo RNA and protein synthesis. J Biol Chem 1978;253:484-488.

Bikle DD. Clinical counterpoint: Vitamin D: New actions, new analogs, new therapeutic potential. Endocrine Rev 1992;13:765-784.

Bisballe S, Eriksen EF, Melsen F et al. Osteopenia and osteomalacia after gastrectomy: Interrelationship between biochemical markers of bone remodeling, vitamin D, and bone histomorphometry. *Gut* 1991;32:1303-1307.

Bonnuci E. New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts. *Clin Orthop* 1981;158:252-269.

Bostick RM, Potter JD, Sellers TA et al. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer in older women. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:1302-1317.

Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1995;16:200-257.

Boyle IT, Gray RW, DeLuca HF. Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:2131-2134.

Brazier M, Kamel S, Maamer M et al. Markers of bone remodeling in the elderly subjects: Effects of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res* 1995;10:1753-1761.

Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE et al. Hypercalcemia associated with increased serum calcitriol levels in three patients with lymphoma. *Ann Intern Med* 1984;100:1-7.

Brixen K, Nielsen HK, Bouillon R et al. Effects of short-term growth hormone treatment on PTH, calcitriol, thyroid hormones, insulin and glucagon. *Acta Endocrinol* 1992;127:331-336.

Brunvand L, Nordshus T. Alimentær rakitt. Nord Med 1996;111:219-221.

Byrne PM, Freaney R, McKenna MJ. Vitamin D supplementation in the elderly: review of safety and effectiveness of different regimes. Calcif Tissue Int 1995;56:518-520.

Chapuy M-C, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25-hydroxycalciferol levels. J Gerontol 1983;38:19-22.

Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. Br Med J 1994;308:1081-1082.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992;327:1637-1642.

Chapuy MC, Schott AM, Garnero P et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1129-1133.

Chen KS, Prah JM, DeLuca HF. Isolation and expression of human 1,25-dihydroxyvitamin D3-24-hydroxylase cDNA. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:4543-4547.

Chesney RW. Can upper limit be dined? Paper presented in symp. Upper limits of nutrients in infant formulas. Nov. 7-8, 1988.

Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of the skin to synthesize vitamin D. Lancet 1982;1:74-76.

Clemens TL, Adams JS, Horiuchi N et al. Comparison of 1,25-dihydroxyvitamin-D₃-receptor binding in keratinocytes and fibroblasts from skin of normal subjects and a subject with vitamin-D-dependent rickets, type II: A model for study of the mode of action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:824-830.

Clements MR, Davies M, Hayes ME et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol* 1992;37:17-27.

Compston JE, Vedi S, Merrett AL et al. Privational and malabsorption metabolic bone disease: Plasma vitamin D metabolite concentrations and their relationship to quantitative bone histology. *Metab Bone Dis Rel Res* 1981;3:165-170.

Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.

Cooper C, Melton LJ. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. I Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds): *Osteoporosis*, Academic Press, San Diego, 1995, s. 419-434.

Dame MC, Pierce EA, DeLuca HF. Identification of the porcine intestinal 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor on sodium dodecyl sulfate/polyacrylamide gels by renaturation and immunoblotting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7825-7829.

Davies M, Heys SE, Selby PL et al. Increased catabolism of 25-hydroxyvitamin D in patients with partial gastrectomy and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels. Implications for metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:209-212.

Davies M, Mawer EB, Hayes ME, Lumb GA. Abnormal vitamin D metabolism in Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 1985;1:1186-1188.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1140-1145.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-676.

DeLuca HF. Vitamin D and its metabolites. I Shils&Young (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1988.

DeLuca HF. The metabolism, physiology, and function of vitamin D. I Humar R (eds): *Vitamin D, basic and clinical aspects*. Boston/The Hague, Nijhoff, 1984, pp 1-68.

Dent CE, Smith R. Nutritional osteomalacia. *Q J Med* 1969;38:195-209.

Dent CE, Stamp TCB. Vitamin D, rickets and osteomalacia. I Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic Bone Disease*, 1st ed, vol 1, New York, Academic Press, 1977.

Egsmose C, Lund B, McNair P et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in institutionalized old people: influence of solar exposure and vitamin D supplementation. *Age Ageing* 1987;16:35-40.

Eisman E, Barkla DH, Tutton PJM. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses the in vivo growth of human cancer cell solid tumor xenographs. *J Bone Miner Res* 1986;1:12(abstract).

Elinson P, Neustadter LM, Moncman MG. Nutritional osteomalacia. *Am J Dis Child* 1980;134:427.

Finch PJ, Ang L, Eastwood JB, Maxwell JD. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in South London. *Q J Med* 1992;83:439-48.

Forero MS, Klein RF, Nissenson RA et al. Effect of age on circulating immunore-active and bioactive parathyroid hormone levels in women. *J Bone Min Res* 1987;2:363-266.

Francis RM, Peacock M, Storer JH et al. Calcium malabsorption in the elderly: The effect of treatment with oral 25-hydroxyvitamin D₃. *Eur J Clin Invest* 1983;13:391-396.

Fraser D. Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiol Rev* 1980;60:551-613.

Fraser DR. Physiology of vitamin D and calcium homeostasis. I Glorieux FH (eds): *Rickets, Nestle Nutrition Workshop Series*, vol 21, New York, Raven Press, 1991.

Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995;345:104-107.

Fraser RD, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature* 1970;228:764-766.

Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. *Ann Intern Med* 1990;113:649-655.

Garabedian M, Holick MF, DeLuca HF, Boyle IT. Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci* 1972;69:1673-1676.

Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985;1:307-309.

Glerup H. Investigations on the role of vitamin D in muscle function. A study of muscle function in vitamin D deficient humans and the effect of treatment with vitamin D. PhD rapport indleveret til Århus Universitet.

Gloth FM, Tobin JD. Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:822-828.

Goodman DBP, Haussler MR, Rasmussen H. Vitamin D₃-induced alteration of microvillar membrane lipid composition. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;46:80-85.

Gray TK, Lester GE, Lorenc RS. Evidence for extrarenal 1-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D₃ in pregnancy. *Science* 1979;204:1311-1313.

Greer FR, Hollis BW, Cripps DJ, Tsang RC. Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. *J Pediatr* 1984;105:431-433.

Heikkinen A-M, Tuppurainen MJ, Niskanen L et al. Long-term vitamin D₃ supplementation may have adverse effects on serum lipids during post-

menopausal hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 1997;137:495-502.

Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992;51:105-110.

Henderson JB, Dunnigan MG, McIntosh WB et al. Asian osteomalacia is determined by dietary factors when exposure to ultraviolet radiation is restricted: A risk factor model. *Q J Med* 1990;76:923-933.

Henriksen C, Brunvand L, Stoltenberg C et al. Diet and vitamin D status among pregnant Pakistani women in Oslo. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:211-218.

Henry HH. 25(OH)D₃ metabolism in kidney cell cultures: Lack of a direct effect of estradiol. *Am J Physiol* 1981;240:E119-E124.

Hodkinson HM, Hodkinson I. A discriminant function for the biochemical diagnosis of osteomalacia in elderly subjects and its relevance to interpretation of borderline bone histological findings. *J Clin Exp Gerontol* 1980;2:123-131.

Hodkinson HM, Hodkinson I. Range for 25-hydroxy vitamin D in elderly subjects in whom osteomalacia has been excluded on histological and biochemical criteria. *J Clin Exp Gerontol* 1980;2:133-139.

Hoikka V, Alhava EM, Savolainen K, Parvianinen M. Osteomalacia in fractures of the proximal femur. *Acta Orthop Scand* 1982;53:255-260.

Holick MF, Adams JS. Vitamin D metabolism and biological function. I Avioli LV, Krane SM (eds): Metabolic bone disease and clinically related disorders: Academic Press, San Diego, 1998, s. 124-164.

Holick MF, Holick SA, Guillard RL. Photosynthesis of previtamin D in phytoplankton. I Loft B, Holmes WN (eds): Current trends in comparative endocrinology, vol. 2. Hong Kong, Hong Kong University Press, 1985, s. 1263-66.

Holick MF, Krane SM, Potts JT Jr. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium regulating hormones. I Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al (eds): Harrison's principles of internal medicine, 11th ed. New York, McGraw-Hill, 1986, s. 1857-1870.

Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet radiation. Lancet 1989;4:1104-1105.

Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D: New horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994;60:619-630.

Holick MF. Sunlight, vitamin D and human health. I Holick MF, Jung EG (eds): Proceedings, Symposium on the biological effects of light, Berlin, Walter De Gruyter & Co, 1994, s. 3-15.

Holick MF. Vitamin D requirements for the elderly. Clin Nutr 1986;5:121-129.

Holick MF. Vitamin D: Biosynthesis, metabolism, and mode of action. I DeGroot LJ (eds): Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, s. 990-1014.

Honma Y, Hozumi M, Abe E et al. Prolongation of the survival time of mice inoculated with myeloid leukemia cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:201-204.

Hordon LD, Peacock M. Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Mineral* 1990;11:247-259.

Howard GA, Turner RT, Sherrard DJ, Baylink DJ. Human bone cells in culture metabolize 25-hydroxyvitamin D₃ to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Biol Chem* 1981;256:7738-7740.

Jacobus CH, Holick MF, Chen TC et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med* 1992;326:1173-1177.

Jensen EV, DeSombre ER. Estrogen-receptor interaction: Estrogenic hormones effect transformation of specific receptor proteins to a biochemically functional form. *Science* 1973;182:126-134.

Jensen J-EB. Svær vitamin D mangel hos indvandrerfamilie. *Ugeskr Laeger* 1995;157:595-596.

Kassem M, Melton LJ III, Riggs BL. The type I/type II model for involutional osteoporosis. I Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds): *Osteoporosis*. San Diego, Academic Press, 1995, s. 691-702.

Keane EM, Healy M, O'Moore R et al. Vitamin D-fortified liquid milk: Benefits for the elderly community-based population. *Calcif Tissue Int* 1998;62:300-302.

Kearney J, Giovanucci E, Rimm EB et al. Calcium, vitamin D and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol* 1996;143:907-917.

Kleerekoper M, Avioli LV. Osteoporosis pathogenesis and therapy. I Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic bone disease and clinically related disorders*: Academic Press, San Diego, 1998, s. 124-164.

Krabbe S, Hummer L, Christiansen C. Serum levels of vitamin D metabolites and testosterone in male puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:503-507.

Kragballe K, Gjertsen B, DeHoop D et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1991;337:193-196.

Kumar R, Merimee TJ, Silva P, Epstein FH. The effect of chronic growth hormone excess or deficiency on plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in man. I Normal AW, Schaefer K, von Harrath D et al (eds): *Vitamin D, basic research and its clinical application*, Berlin, de Gruyter, 1979, s. 1005-1009.

Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B et al. Solar ultraviolet-B radiation and photoproduction of vitamin D₃, in central and southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res* 1995;105:545-549.

Law MR, Hackshaw AK. A metaanalysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *Br Med J* 1997;315:841-846.

Lawson DEM. Rickets and osteomalacia. *Proc Nutr Soc* 1984;43:249-56.

Lemire JM, Adams JS, Bakke C et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity on vitro. *J Immunol* 1985;134:3032-3035.

Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: Preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125:1704S-1708S.

Lips P, Graatimans WC, Ooms MF et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: A randomized, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-406.

Lips, P, Netelenbos JC, Jongen MJM et al. Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. *Metab Bone Dis Rel Res* 1982;4:85-93.

Ljunghall S, Charles C, Falch J et al. Vitamin D og dets metabolitter för profylax och behandling av osteoporos. *Nordisk Med* 1995;110:253-257.

Lo CW, Paris PW, Clemens TL et al. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr* 1985;42:644-649.

Lo W, Paris P, Holick MF. Indian and Pakistani immigrants have the same capacity as Caucasians to produce vitamin D in response to ultraviolet irradiation. *Am J Clin Nutr* 1986;44:683-685.

Loomis F. Skin-pigment regulation of vitamin D biosynthesis in man. *Science* 1967;157:501-506.

Lund B, Sørensen OH. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in serum and its relation to sunshine, age and vitamin D intake in the Danish population. *Scand J Clin Lab Invest* 1979;39:23-30.

MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985;76:1536-1538.

Martinez ME, Giovanucci EL, Colditz GA et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1375-1382.

Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-1168.

Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ et al. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1099-1103.

McCarley DL. New uses for old vitamins. The treatment of myelodysplastic disorders. *Clin Nutr* 1993;77:919-929.

McKenna MJ, Freaney R, Casey OM et al. Osteomalacia and osteoporosis: Evaluation of a diagnostic index. *J Clin Pathol* 1983;36:245-252.

McKenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldownery FP. Hypovitaminosis D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people. *Am J Clin Nutr* 1985;41:101-109.

McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.

Medhora MM, Teitelbaum S, Chappel J et al. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ up-regulates expression of the osteoclast integrin. *J Biol Chem* 1993;268:1456-1461.

Melsen F, Mosekilde L, Eriksen EF et al. In vivo hormonal effects on trabecular bone remodeling, osteoid mineralization, and skeletal turnover. I Kleerekoper M, Krane SM (eds.): *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*. Mary Ann Liebert, Inc., New York, s. 73-87, 1989.

Melsen F, Mosekilde L, Kragstrup J. Metabolic bone diseases as evaluated by bone histomorphometry. I R.R. Recker (eds): *Bone morphometry: Techniques and interpretation*. C.R.C. Press, Boca Raton, Florida, USA, s. 265-284, 1983.

Merke J, Klaus G, Hugel U et al. No $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ receptors on osteoclasts of calcium-deficient chicken despite demonstrable receptors on circulating monocytes. *J Clin Invest* 1987;77:312-314.

Meyer HE, Johnell O. Osteoporosis: Epidemiology and risk factors. I Treatment of osteoporosis. Statens legemiddelkontroll og Läkemedelsverket, Oslo og Stockholm, 1997, s. 45-62.

Miller BE, Norman AW. Vitamin D. I Machlin LJ (eds): *Handbook of vitamins*, 1984.

Mosekilde L, Melsen F. Dynamic differences in trabecular bone remodeling between patients after jejuno-ileal bypass for obesity and epileptic patients receiving anticonvulsant therapy. *Metab Bone Dis Rel Res* 1980;2:77-82.

Nakada M, Simpson RU, DeLuca HF. Subcellular distribution of DNA-binding and non-DNA-binding 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in chicken intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:6711-6713.

Namgung R, Tsang RC, Specker BL et al. Low bone mineral content and high serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D in summer- versus winter-born newborn infants: An early fetal effect? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:220-227.

Nemere I, Zhou L, Normal AW. Nontranscriptional actions of steroid hormones. *Receptor* 1993;314:277-291.

Nordiska näringsrekommendation 1996. Nordisk Ministerråd. *Nord* 1996:28.

Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: A randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1052-1058.

Orimo H, Shiraki M, Hayashi R et al. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 α (OH)-vitamin D₃. *Bone Miner* 1987;3:47-52.

Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR et al. The rate of bone mineral loss in normal men and the effect of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann Intern Med* 1990;112:29-34.

Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989;110:267-274.

Paquette RL, Koeffler HP. Differentiation therapy. *Myeloid Syn* 1992;6:687-707.

Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP et al. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1014-1031.

Parfitt AM. Osteomalacia and related disorders. I Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic bone disease and clinically related disorders*: Academic Press, San Diego, 1998, s. 327-386.

Peacock M. Osteomalacia and rickets. I Nordin BEC, Need AG, Morris HA (eds): *Metabolic bone and stone disease*, 3rd ed. London, Churchill Livingstone, 1993, s. 83-118.

Pike JW, Donaldson CA, Marion SL, Haussler MR. Development of hybridomas secreting monoclonal antibodies to the chicken intestinal $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:7719-7723.

Portale AA, Halloran BP, Murphy MM, Morris RC. Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans. *J Clin Invest* 1986;77:7-12.

Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221:1181-1182.

Rao DS. Bone and mineral metabolism. I Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (eds): *Bockus gastroenterology*, vol 4, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, s. 3464-3472.

Rasmussen H, Matsumoto T, Fontaine D, Goodman DBP. Role of changes in membrane lipid structure in the action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Fed Proc* 1982;41:72-77.

Reddy GS, Napoli JL, Hollis BW. Differential 25-hydroxylation of vitamin D₂ versus vitamin D₃ in perfused rat liver. *Calcif Tissue Int* 1984;36:524(abstract).

Rigby WE, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Clin Invest* 1984;74:1451-1455.

Riggs BL, Gallagher JC, DeLuca HF et al. A syndrome of osteoporosis, increased serum immunoreactive parathyroid hormone, and inappropriately low serum 1,25-dihydroxyvitamin D. *Mayo Clin Proc* 1978;53:701-706.

Riggs BL, Melton LJ. Evidence of two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 1983;75:899-901.

Rosenthal N, Insogna KL, Godsall JW et al. Elevations in circulating 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in three patients with lymphoma-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:29-33.

Sambrook PN, Kelly PJ, White CP et al. Genetic determinants of bone mass. I Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds): *Osteoporosis*, Academic Press, San Diego, 1995, s. 477-482.

Scanlon KS, Blank S, Sinks T et al. Subclinical health effects in a population exposed to excess vitamin D in milk. *Am J Publ Health* 1995;85:1418-1422.

Scragg R, Holdaway I, Jackson R, Lim T. Plasma 25-hydroxyvitamin D₃ and its relation to physical activity and other heart disease risk factors in the general population. *Ann Epidemiol* 1992;2:697-703.

Slatopolsky E, Berkoben M, Kelber J et al. Effects of calcitriol and non-calcemic vitamin D analogs on secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1992;42:43S-49S.

Slovik DM, Adams JS, Neer RM et al. Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. *N Engl J Med* 1981;305:372-374.

Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;86:704-714.

Smith R. Asian rickets and osteomalacia. *Q J Med* 1990;76:799-901.

Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin S. *Am J Dis Child* 1985;139:1134-1137.

Specker BL, Valanis B, Hertzberg V et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1985;107:372-376.

Stamp, TCB, Walker PG, Perry W, Jenkins MV. Nutritional osteomalacia and late rickets in greater London 1974-1979: Clinical and metabolic studies in 45 patients. *Clin Endocrinol Metab* 1980;9:81-105.

Stanbury SW, Mawer EB. Metabolic disturbances in acquired osteomalacia. I Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM, Denman AM (eds): The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease. London, Bailliere Tindall, 1990, s. 1717-1782.

Statens Ernæringsråd. Vurdering av EU-direktivet for barnemat - ernæringsmessige konsekvenser. Oslo, Statens Ernæringsråd; rapport nr. 3 1998.

Suda T, Takahashi N, Abe E. Role of vitamin D in bone resorption. J Cell Biochem 1992;49:53-58.

Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation: Update 1995. Endocr Rev Monogr 1995;4:266-270.

Sundhedsstyrelsen. Sygdomsmønsteret for indlagte og ambulante patienter, 1995. Sundhedsstatistikken 1997:5

Sørensen OH, Lund BI, Saltin B et al. Myopathy in bone loss of ageing: Improvement by treatment with 1α -hydroxycholecalciferol and calcium. Clin Sci 1979;56:157-161.

Tanaka H, Abe E, Miyaura C et al. $1,25$ -Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukemia cell line (HL-60): The presence of cytosol receptor and induction of differentiation. Biochem J 1982;204:713-719.

Tanaka H, Deluca HF. The control of 25 -hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphate. Arch Biochem Biophys 1973;154:566-574.

Tangrea J, Helzlsouer K, Pietinin P et al. Serum levels of vitamin D metabolites and the subsequent risk of colon and rectal cancer in Finnish men. *Cancer Causes Control* 1997;8:615-625.

Thalassinou NC, Wicht S, Joplin GF. Secondary hyperparathyroidism in osteomalacia. *Br Med J* 1970;1:76-79.

Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992;326:357-362.

Turner RT. Mammalian 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase, measurements and regulation. I Kumar R (eds): *Vitamin D, basic and clinical aspects*. Boston/The Hague, Nijhoff, 1984, s. 175-196.

Vainsel M, Manderlier T, Corvilain J, Vis HL. Study of the secondary hyperparathyroidism in vitamin D deficiency rickets. I *Aspects of mineral metabolism*. *Biomedicine* 1974;21:368-371.

Van der Wielen RPJ, Löwik MRH, van den Berg H et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-210.

Verbruggen LA, Bruyland M, Shahabpour M. Osteomalacia in a patient with anorexia nervosa. *J Rheum* 1993;20:512-517.

Von Knorring J, Slätis P, Weber Th, Helenius T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients with femoral neck fracture in Southern Finland. *Clin Endocrinol* 1982;17:189-194.

Wasserman RH, Fullmer CS, Shimura F. Calcium absorption and the molecular effects of vitamin D₃. I Kumar R (eds): Vitamin D, basic and clinical aspects. Boston/The Hague, Nijhoff, 1984, s. 233-257.

Webb AR, Holick MF. The role of sunlight in cutaneous production of vitamin D₃. *Ann Rev Nutr* 1988;8:375-399.

Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-378.

Weisman Y, Vargas A, Duckett G et al. Synthesis of 1,25-dihydroxy-vitamin D in the nephrectomized pregnant rat. *Endocrinology* 1978;103:1992-1996.

WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series nr 843:13, Geneva, 1994.

Zaloga GP, Eig C, Medbery CA. Humoral hypercalcemia in Hodgkin's disease. *Arch Intern Med* 1985;145:155-157.