



# D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres

**Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri**

Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning

# **D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres**

Udarbejdet af:

Heddie Mejborn  
Christine Brot  
Hanne Boskov Hansen  
Bente Koch  
Lars Hyldstrup  
Lene Mortensen  
Leif Mosekilde  
Christian Mølgård  
Tove Petersen  
Salka Elbøl Rasmussen  
Lone Banke Rasmussen

**Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning**

Afdeling for Ernæring

## **D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres**

1. udgave, 1. oplag, juli 2004

Copyright: Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning

Oplag: 400 eksemplarer

Tryk: Schultz

ISBN: 87-988795-4-5

Forsidefoto: Copyright: Corel Corporation

Pris: Kr. 100,00

*Rapporten findes i elektronisk form på adressen:*

[www.dfvf.dk](http://www.dfvf.dk)

Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning

Mørkhøj Bygade 19, DK-2860 Søborg

Tlf. +45 72 34 60 00, fax +45 72 34 70 01

*Publikationen kan købes i boghandelen eller hos:*

Danmark.dk

Tlf. 1881 (Danmark)

Tel. +45 35 45 00 00 (International calls)

E-post: [sp@itst.dk](mailto:sp@itst.dk)

[www.netboghandel.dk](http://www.netboghandel.dk)

# Indholdsfortegnelse

Forord .....	5
Deltagere i arbejdsgruppen.....	6
Forkortelser og ordforklaring .....	7
Resumé.....	8
Summary.....	10
Indledning .....	12
Anbefalinger for D-vitamin indtag.....	14
D-vitamin i levnedsmidler .....	15
Indtag af D-vitamin i Danmark .....	18
D-vitaminstatus .....	19
Metoder til vurdering af status, hvad er normal status? .....	19
Status i befolkningen.....	26
Børn og unge .....	26
Gravide og ammende.....	27
Den voksne befolkning.....	27
Indvandrere og mørklødede personer.....	29
Symptomer fra knogler og muskler ved D-vitaminmangel og effekt af D-vitaminbehandling.....	32
D-vitaminmangel hos børn .....	32
D-vitaminmangel hos voksne .....	33
D-vitamins betydning for knoglesundhed .....	33
D-vitamins betydning for muskelvæv .....	34
D-vitamins betydning for andre symptomer fra muskler og skelet .....	34
D-vitamins betydning for fald- og frakturrisiko .....	35
Andre virkninger af D-vitamin.....	40
D-vitaminmetabolisme.....	40
Effekt på kræftceller samt på forekomst og dødelighed af kræft.....	41
Effekt på immunsystem, infektionstendens og autoimmune sygdomme .....	43
Sundhedsmæssige konsekvenser ved for højt D-vitaminindtag .....	46
Diskussion.....	49
Hvem har behov for ekstra D-vitamin?.....	49
Vurdering af forskellige tiltag til at øge D-vitaminstatus .....	50
Anvendelse af D-vitamin tabletter .....	51
Årlig D-vitaminindsprøjtning .....	51
Berigelse af kosten med D-vitamin .....	52
Opfølgning.....	54
Konklusion .....	56
Mål for D-vitaminstatus .....	56
D-vitamin og muskelfunktion, faldrisiko og knoglebrud .....	56
Andre effekter af D-vitamin .....	56
Hvem har behov for bedre D-vitaminstatus?.....	56
Hvordan kan disse gruppers D-vitaminstatus forbedres? .....	57
Opfølgning .....	58

Forslag til forskningsprojekter .....	59
Referencer .....	61

## Forord

Veterinær- og Fødevaredirektoratet udgav i 1998 en rapport med titlen "Vitamin D. Bør forsyningen i den danske befolkning bedres?". Rapporten var skrevet af en faglig arbejdsgruppe der skulle vurdere viden om den danske befolknings D-vitaminindtag og -status. Konklusionen var dengang, at der ikke var tilstrækkeligt grundlag for at berige kosten med D-vitamin. Der blev identificeret grupper i befolkningen med risiko for D-vitaminmangel: ældre over 65 år, herunder specielt alment svækkede ældre; tilslørede og mørklødede kvinder samt tilslørede og mørklødede piger i puberteten; og personer der ikke kan komme udendørs dagligt i sommerhalvåret. Anbefalingen til disse grupper var et D-vitamintilskud på 10 mikrogram pr. dag.

Arbejdsgruppen opfordrede blandt andet til, at man gennem etablering af forskningsprojekter øgede vores viden om D-vitaminstatus i befolkningen, herunder viden om indvandrere, samt øgede vores viden om betydningen af D-vitaminindtag for muskel- og knoglefunktion.

I den forløbne periode er der igangsat en række projekter og publiceret en række studier, som har bidraget med ny viden om D-vitaminstatus og effekten af D-vitamintilskud. Afdeling for Ernæring, som tidligere var en del af Fødevaredirektoratet (nu Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning) besluttede derfor at genindkalde arbejdsgruppen og udvide gruppen med andre relevante personer med henblik på at gennemgå ny viden og vurdere om tidligere tiltag har virket efter hensigten eller om der er behov for at anbefale andre tiltag, eksempelvis berigelse. Nærværende rapport er resultatet af dette arbejde.

## Deltagere i arbejdsgruppen

Assisterende læge, ph.d. Christine Brot, Sundhedsstyrelsen

Cand.brom. Hanne Boskov Hansen, FA3, Fødevaredirektoratet (observatør) (til 1. januar 2004)

Civilingeniør Bente Koch, Ernæringskontoret, Fødevaredirektoratet (observatør) (fra 1. januar 2004)

Overlæge, dr.med. Lars Hyldstrup, Endokrinologisk afdeling, Hvidovre Hospital

Overlæge, ph.d. Lene Mortensen, Medicinsk Afdeling, Randers Centralsygehus, udpeget af Dansk Knoglemedicinsk Selskab

Overlæge, dr.med., professor Leif Mosekilde, Medicinsk-endokrinologisk afdeling, Århus Amtssygehus

Lektor, læge, ph.d. Christian Mølgård, Institut for Human Ernæring, LMC, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole

Afdelingslæge Tove Petersen, repræsentant for Sundhedsstyrelsen

Seniorforsker, cand.scient., ph.d. Salka Elbøl Rasmussen, Afdelingen for Toksikologi, Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning

Lic.agro. Heddie Mejborn, Afdelingen for Ernæring, Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning (faglig sekretær)

Seniorforsker, cand.scient, ph.d. Lone Banke Rasmussen, Afdelingen for Ernæring, Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning (formand)

## Forkortelser og ordforklaring

### Forkortelser

1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihydroxyvitamin D
25-OHD	25-hydroxyvitamin D
BMD	bone mass density
BMI	body mass index
D <sub>2</sub>	ergocalciferol
D <sub>3</sub>	cholecalciferol
IE	internationale enheder (1 IE vitamin D = 0,025 µg vitamin D)
KI	konfidens interval
PTH	parathyreoideahormon
RR	relativ risiko
VDR	vitamin D receptorer

### Ordforklaring

deficiens	mangel
genomisk effekt	effekt via generne
histomorfometri	kvantitativ knoglehistologi
insufficiens	utilstrækkelig status
kostokondrale overgange	overgang mellem ribben og brusk
kraniesuturer	vækstlinier i kraniet
kutan	i huden
lavenergifraktur	fraktur opstået ved beskedne belastning (fx fald på samme niveau)
makrofager	en type hvide blodlegemer
myoblaster	umodne muskelceller
non-vertebral fraktur	brud andre steder end i ryghvirvlerne
osteoid	umineraliseret knoglevæv
osteomalaci	dannelse af store mængder umineraliseret knoglevæv (D-vitaminmangelsygdom hos voksne)
osteopeni	nedsat knoglemængde (BMD >1 SD (standarddeviation) under middelværdien for yngre voksne)
osteoporose	knogleskørhed (BMD > 2,5 SD (standarddeviation) under middelværdien for yngre voksne)
parathyreoidea	biskjoldbruskkirtlen
patofysiologiske tærskelværdier	grænseværdier for sygdomsfremkaldende påvirkninger
proksimal myopati	muskelsvækkelse i de store muskelgrupper, specielt i hofteregionen
rakitis	engelsk syge (D-vitaminmangelsygdom hos børn)
teratogen effekt	giver fosterskader



## Resumé

D-vitamin adskiller sig fra de øvrige vitaminer, idet vi kan danne det selv når huden bestråles med sollys. Solbestråling er den vigtigste kilde til D-vitamin, mens kosten er en sekundær kilde, fordi kun få levnedsmidler indeholder betydelige mængder D-vitamin. D-vitaminmangel skyldes således primært begrænset solesponering eller nedsat effekt af solesponeringen. Da specielt ældre og mørklødede indvandrere ikke producerer nok D-vitamin i huden, har disse grupper behov for en forbedret D-vitaminstatus.

En af D-vitamins vigtigste fysiologiske funktioner er at opretholde tilstrækkeligt høje koncentrationer af calcium og fosfat i blodet til at sikre optimale forhold for funktionen af nerver, muskler og knogler.

Selvom lettere D-vitaminmangel er symptomløs på kort sigt, er det vigtigt at søge denne identificeret og korrigeret, idet de knoglemetaboliske konsekvenser på længere sigt er nedsat knoglekvalitet og dermed øget risiko for frakturer. D-vitaminmangel kan desuden medføre proksimal myopati (muskelsvækkelse) med muskelsmerter og kraftnedsættelse samt i sjældne tilfælde osteomalaci eller rakititis.

D-vitaminstatus vurderes bedst ved måling af plasma eller serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD). Kun værdier over 50 nmol/l året igennem sikrer hos voksne individer, at der ikke opstår sekundær hyperparathyreoidisme med risiko for øget knogleomsætning, øget knogletab og senere udvikling af knogleskørhed (osteoporose). Værdier under 50 nmol/l betegnes ofte D-vitamin insufficiens, mens værdier under 25 og 12,5 nmol/l betegnes henholdsvis som mangel og svær mangel.

Der foreligger kun ganske få offentliggjorte materialer, der rapporterer D-vitaminstatus for kaukasiske danske børn, især savnes data vedrørende D-vitaminstatus hos små børn, men de få data der foreligger tyder på, at en stor del har lav status. Lav D-vitaminstatus forekommer hyppigt i den voksne befolkning, især blandt ældre. Hos yngre voksne har ca. 10% D-vitaminmangel og ca. 33% D-vitamininsufficiens om vinteren, mens kun få har D-vitamininsufficiens om sommeren. Blandt 45-58 år gamle kvinder, har man fundet, at 7% har mangel og 40% har insufficiens set som gennemsnit over 1 år. I de ældste aldersgrupper har op imod 80% insufficiens og op imod 25% D-vitaminmangel. Mange mørklødede indvandrere får D-vitaminmangel ved emigration til Nordeuropa. I Danmark tyder meget på, at D-vitaminmangel er udbredt blandt indvandrere.

D-vitaminmangel øger risikoen for knoglebrud på grund af senil (type 2) osteoporose, der er den hyppigste form for osteoporose. D-vitaminmangel nedsætter desuden muskelkraften specielt hos indvandrere og ældre, og øger risikoen for at falde hos ældre. Det er i randomiserede studier vist, at behandling med D-vitamin i kombination med et calciumtilskud forebygger disse komplikationer hos ca. 20-30%.

Der er epidemiologiske og patofysiologiske indikationer for, at D-vitaminmangel er associeret til en række sygdomme som fx kræftsygdomme (specielt brystkræft, tyktarmskræft, blærehalskræft), infektionstendenser og nedsat immunforsvar (øvre luftvejsinfektioner og lungebetændelse, tuber-

kulose, type 1 diabetes, inflammatoriske tarmsygdomme, dissemineret sclerose) samt hjerte-karsygdomme (iskæmisk kardiovaskulær sygdom, hypertension). Det er muligt, at en bedre D-vitaminstatus kan medvirke til at reducere forekomsten af disse sygdomme, men det er ikke bevist.

Arbejdsgruppen vurderer at ældre over 65 år bør have et D-vitamintilskud på 10 µg/dag (800 IE/dag) kombineret med kalcium, alternativt 100.000 IE D-vitamin hver 4. måned. Dette kan f.eks. ske ved at fremsende rekvisitioner på tabletter til den enkelte. Plejehjemsbeboere bør have et D-vitamintilskud på 20 µg/dag (800 IE/dag) evt. i kombination med kalcium, alternativt 100.000 IE hver 4. måned. Indvandrere bør sikres et D-vitaminindtag på 10 µg/dag (400 IE). Desuden vurderes det at være en fordel hvis befolkningens gennemsnitlige indtag løftes gennem obligatorisk berigelse af kosten til det anbefalede niveau (aktuelt 5 µg/dag, men forventes øget til 7,5 µg/dag) af hensyn til udvikling og bevarelse af knoglemassen og forebyggelse af D-vitaminmangel hos de personer, der ikke nås ved tiltag fokuseret mod de specielle risikogrupper. Endelig vurderes det, at en sådan berigelse muligvis kan have en forebyggende virkning på en række sygdomme, der ikke er relateret til skelettet eller muskelfunktionen (fx infektionssygdomme, kræftsygdomme, type 1 diabetes, autoimmune sygdomme og hjerte-karsygdomme).

Arbejdsgruppen konkluderer desuden, at det er væsentligt at monitorere effekten af de foreslåede tiltag.

## Summary

Vitamin D is produced by the skin from solar exposure. Solar exposure is the most important source of vitamin D. The intake from the diet is relatively low and only a few foods contain vitamin D in considerable amounts. The primary cause of vitamin D deficiency is lack of solar exposure. Elderly people and dark-skinned immigrants, especially, do not produce enough vitamin D during the skin and therefore, they need an extra supply.

An important physiological function of vitamin D is to maintain certain concentrations of calcium and phosphate in the blood to secure optimal function of nerves, muscles and bones. Even though vitamin D insufficiency doesn't show any symptoms in the short term, it is important to identify and correct the insufficiency to avoid consequences for the bones in the long term. Vitamin D deficiency can lead to proximal myopathy (muscle weakness) with muscle pain and in rare cases to osteomalacia and rickets.

Vitamin D status can be assessed by measuring plasma or serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD). Values above 50 nmol/l all year round in adult individuals prevent hyperparathyroidism which results in increased bone turnover, increase bone loss and development of osteoporosis. Values below 50 nmol/l indicate vitamin D insufficiency, values below 25 nmol/l indicate vitamin D deficiency and values below 12.5 nmol/l indicate severe vitamin D deficiency.

Few data regarding vitamin D status in Danish children are published. However, the existing data indicate that vitamin D insufficiency is widespread. Vitamin D insufficiency is widespread in the Danish population, especially in the elderly. In young adults approximately 10% have vitamin D deficiency and approximately 33% have vitamin D insufficiency during the winter months, but only few have vitamin D insufficiency during the summer months. Among 45-58 year old women, 40% have vitamin D insufficiency and 7% vitamin D deficiency. In the oldest age-groups close to 80% have vitamin D insufficiency and 25% are vitamin D deficient. Dark-skinned immigrants frequently develop vitamin D deficiency when they immigrate to northern Europe. In Denmark vitamin D deficiency seems to be widespread among immigrants.

Vitamin D deficiency increase the risk for fractures due to type 2 osteoporosis, which is the most common form of osteoporosis. In addition, vitamin D deficiency decrease the muscle strength. This has been observed especially in immigrants and elderly people and increases the risk of falls. In randomised studies it has been shown, that treatment with vitamin D in combination with calcium prevent these complications in 20-30% of the cases.

There are epidemiologically and pathophysiologically indications for an association between vitamin D deficiency and diseases like cancer (in breast, colon and prostate), infections and decreased immune defence (upper respiratory tract infections and pneumonia, tuberculosis, type 1 diabetes, inflammatory bowel diseases, disseminated sclerosis) and heart diseases (ischaemic cardiovascular disease and hypertension). It is possible that an improved vitamin D status can reduce the incidence of these diseases, but this has not been proved.

The Danish working group, set up by the Danish Institute for Food and Veterinary Research, recommend that elderly above 65 years of age should have a vitamin D supplement of 10 µg per day (800 IE/day) in combination with calcium, alternatively 100.000 IU vitamin D every fourth month. Institutionalised elderly should receive a supplement of 20 µg vitamin D per day in combination with calcium or 100.000 IU vitamin D every fourth month. The diet should be fortified to an average intake of 5 µg per day (or to 7.5 µg per day if the recommendations are increased). Dark-skinned immigrants should receive supplements of 5 µg vitamin D per day or 10 µg per day in case the fortification program is not implemented. A program for implementation and follow up is outlined.

## Indledning

D-vitamin adskiller sig fra de øvrige vitaminer, idet vi kan danne det selv. D-vitamin dannes i huden, når den bestråles med sollys. Solbestråling er den vigtigste kilde til D-vitamin. Ved tilstrækkelig solesponering har man intet behov for at få D-vitamin gennem kosten. Kosten er en sekundær kilde til D-vitamin, fordi kun få levnedsmidler indeholder betydelige mængder D-vitamin, og det er vanskeligt at indtage tilstrækkeligt D-vitamin gennem kosten alene. D-vitaminmangel skyldes således primært begrænset solesponering.

En af D-vitamin's vigtigste fysiologiske funktioner er at opretholde tilstrækkeligt høje koncentrationer af calcium og fosfat i blodet til at sikre optimale forhold for funktionen af nerver, muskler og knogler. De vigtigste målorganer for den aktive form af D-vitamin er tyndtarmen, skelettet og nyrerne, men der er imidlertid også fundet D-vitaminreceptorer i mange andre væv, hvilket tyder på, at der også findes andre, formentlig betydningsfulde, virkninger af D-vitamin i kroppen.

Selv om lettere D-vitaminmangel er symptomløs på kort sigt, er det vigtigt at søge denne identificeret og korrigeret, idet de knoglemetaboliske konsekvenser på længere sigt er nedsat knoglekvalitet og dermed øget risiko for lavenergifraktureer (dvs. knoglebrud opstået ved beskeden belastning).

For en nærmere beskrivelse af D-vitamin's metabolisme og forhold af betydning herfor henvises til rapporten fra 1998 (Rasmussen et al. 1998).

De klassiske svære D-vitaminmangelsygdomme rickets (engelsk syge hos børn) og osteomalaci (bløde knogler hos voksne) forekommer relativt sjældent. Fra Landspatientregistret vides, at i 2002 var der på landsplan 34 tilfælde med hovedudskrivningsdiagnose rickets (E55) og 42 tilfælde af osteomalaci (M83), men der registreres formentlig kun en mindre del, idet de fleste tilfælde behandles i almen praksis. Osteomalaci sekundær til gastrointestinal sygdom forebygges eller behandles ofte som led i behandlingen af primærsygdommen og registreres ikke. Det kliniske problem med D-vitaminmangel er således formentlig betydeligt større end her dokumenteret med hospitalsdata.

Nærværende rapport fokuserer imidlertid på det for den samlede befolkning langt større problem, knogleskørhed (osteoporose). Det dominerende symptom er her lavenergifraktureer, specielt lokaliseret til lårbenshalsen (collum femorisfrakturer), men også frakturer i rygsøjle, underarm, bækken, overarm og ankelregion. I Danmark opstår der årligt ca. 10.000 nye hoftefrakturer og 9000 underarmsfrakturer. Antallet af rygsøjlebrud er ikke kendt, men det estimeres at ca. hver 3. kvinde og hver 10. mand oplever en eller anden form for fraktur. Osteoporose er en multifaktoriel sygdom, men en del osteoporotiske frakturer er relateret til D-vitaminmangel og kan i et vist omfang forebygges med D-vitamintilskud. D-vitamin udgør derfor ud fra et forebyggelsessynspunkt en vigtig problemstilling.

En anden relevant problemstilling er den udbredte svære D-vitaminmangel, der forekommer hos mange mørklødede indvandrere fra især den Nære Orient, Pakistan og Somalia. Hos disse befolk-

ningsgrupper er det dominerende symptom muskelsmerter og –svækkelse (proksimal myopati), som kan være invaliderende, men som er reversibel, når mangeltilstanden ophæves.

D-vitaminmangel synes herudover også at være associeret med en øget forekomst af en række andre sygdomme. Dette behandles også i rapporten.

## Anbefalinger for D-vitamin indtag

De nordiske næringsstofanbefalinger (Nordiska näringsrekommendationer 1996) er uændret siden udgivelsen af D-vitaminrapporten i 1998 (Rasmussen et al. 1998), dvs. Nordiska näringsrekommendationer fra 1996 er stadig gældende. Iflg. disse anbefales alle i alderen 4-60 år et dagligt D-vitaminindtag på 5 µg, men denne anbefaling forventes øget til 7,5 µg i næste udgave af Nordiska näringsrekommendationer. Alle over 60 år, gravide og ammende samt spædbørn og børn til og med 3 år anbefales 10 µg/dag. Det anbefalede indtag er det samlede indtag fra kost og kosttilskud.

I D-vitaminrapporten fra 1998 vurderedes om der var behov for særlige anbefalinger over for bestemte grupper. Konklusionen var, at alle over 65 år, herunder specielt alment svækkede ældre; tilslørede og mørklødede kvinder samt tilslørede og mørklødede piger i puberteten; og personer, der ikke kan komme udendørs dagligt i sommerhalvåret, anbefales et D-vitamintilskud på 10 µg pr. dag. Denne anbefaling går konkret på at tage et kosttilskud med D-vitamin for at sikre disse risikogrupper en tilstrækkelig D-vitaminstatus.

## D-vitamin i levnedsmidler

Som nævnt i D-vitaminrapporten fra 1998 (Rasmussen et al. 1998) er fisk (incl. fiskelever, fiskeolie, fiskeæg/rogn) langt den bedste kilde til D-vitamin i kosten. I modsætning til mange menneskers opfattelse, findes D-vitamin ikke kun i fede fisk, men indholdet er generelt højere i fede fisk end i magre. Andre kilder af betydning for indtaget af D-vitamin er kød, indmad, mælk og æg. I midten af 2003 er der sket en opdatering af Levnedsmiddeltabellen ([www.foodcomp.dk](http://www.foodcomp.dk)) mht. indhold af D-vitamin i svine- og oksekød, og heraf fremgår det, at D-vitaminindholdet er højest i udskæringer med højt fedtindhold.

Ud over indholdet af D-vitamin i levnedsmidler bør man også interessere sig for indholdet af 25-hydroxyvitamin D (25-OHD), et forstadium (precursor) til den aktive form af D-vitamin 1,25 dihydroxyvitamin D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ). Indholdet af 25-OHD i kosten er ofte af samme størrelsesorden som indholdet af D-vitamin. Det er dokumenteret, at 25-OHD absorberes bedre og hurtigere end D-vitamin, og at det har en metabolisk effekt i sig selv i relation til cellevækst og kalciummetabolisme. Medtages det ikke, vil der ske en underestimering af det sande D-vitaminindtag (Bell et al. 1988, Heaney et al. 1997). Den biologiske effekt af 25-OHD synes at være større end for vitamin D selv (1,5-5 gange), men hvor meget afhænger bl.a. af hvilken metabolisk effekt man måler (Institute of Medicine 1997). Der er stort set ingen tilgængelige data for indhold af 25-OHD i levnedsmidler. Biologiske metoder til måling af D-vitaminindholdet i levnedsmidler (som er anvendt til en stor del af data i levnedsmiddeltabellen) bestemmer både D-vitamin og 25-OHD.

### *Levnedsmidler med tilsat D-vitamin på det danske marked*

Ifølge de danske regler skal tilsætning af vitaminer og mineraler til levnedsmidler anmeldes til og godkendes af Fødevaredirektoratet. Den danske praksis vedrørende tilsætning af næringsstoffer til levnedsmidler har hidtil betydet, at tilsætningen blev afvist, hvis ikke der var et ernæringsmæssigt behov for det tilsatte næringsstof i den danske befolkning. En nyligt afsagt dom ved EU-domstolen har imidlertid fastslået, at denne praksis er i strid med EU-traktatens regler, og at varer, der lovligt markedsføres i andre EU-lande, kun kan afvises, hvis en konkret vurdering viser, at der er en risiko for den danske befolknings sundhed. Anmeldelser vil derfor fremover blive vurderet af Fødevaredirektoratet i forhold til, om tilsætningen vil indebære en risiko for befolkningens sundhed ved at nogle grupper i befolkningen kunne komme over den øvre sikre grænse for indtag af næringsstoffet.

På baggrund af rapporten "Vitamin D. Bør forsyningen i den danske befolkning bedres?" (Rasmussen et al. 1998) har Fødevaredirektoratet siden 1999 givet tilladelse til frivillig berigelse af margarine med D-vitamin i mængder svarende til det, der tillades i vore nabolande (normalt 7,5 µg/100g). Af ovennævnte rapport fremgik det, at det især var ældregruppen og indvandrerkvinder, der havde behov for øget indtag af D-vitamin, samt at berigelse af margarine var en måde til effektivt at forøge forsyningen hos normalt spisende ældre. Der er hidtil givet tilladelse til 13 produkter, hvoraf nogle er bestemt til salg direkte til forbrugere og andre til anvendelse i bagerier. Fødevaredirektoratet har ikke oplysninger om, hvor stor en markedsandel de berigede produkter udgør.



### *EU-regler*

Reglerne om tilsætning af vitaminer og mineraler til levnedsmidler er endnu ikke harmoniserede i EU. Et forslag til forordning blev udsendt i november 2003. I forslaget lægger Kommissionen op til, at frivillig berigelse af stort set alle forarbejdede levnedsmidler med D-vitamin skal tillades efter et princip om overholdelse af den øvre sikre grænse for indtag af vitaminet.

Forslaget regulerer alene frivillig berigelse og tillader generelt, at der tilsættes vitaminer og mineraler til alle levnedsmidler. Forslaget stiller ikke krav om ernæringsmæssigt behov for tilsætningen af vitaminer og mineraler, men bygger på, at den skal være sikker. På grundlag af de øvre tolerable indhold for indtagelse af vitaminer og mineraler fastsat af Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA), skal der fastsættes maksimumsindhold i levnedsmidler for de enkelte vitaminer og mineraler. Ved fastlæggelse af disse maksimumsindhold skal der tages behørigt hensyn til den anbefalede daglige indtagelse specielt i de tilfælde, hvor margen mellem den anbefalede indtagelse og det øvre tolerable indtag er snæver eller ikke eksisterende. Det kan muligvis betyde, at der fastlægges begrænsninger for, hvilke produkter et vitamin som D-vitamin må tilsættes.

### *Berigelse med D-vitamin i andre lande*

Berigelse af levnedsmidler med D-vitamin i visse andre lande baseret på oplysninger fra 1995-96 fremgår af den tidligere D-vitaminrapport (Rasmussen et al. 1998). Fødevaredirektoratet har i 2003 indhentet nye oplysninger fra en række lande om D-vitaminberigelse. De samlede oplysninger for 1995-96 og 2003 fremgår af tabel 1. Nogle af berigelserne er obligatoriske, mens andre er generelle tilladelser (frivillige).

Tabel 1. Berigelse af levnedsmidler med D-vitamin i visse andre lande (samlede oplysninger fra 1995-96<sup>a</sup> og 2003<sup>b</sup>).

Land	Margarine (pr. 100g)	Olie (pr. 100 ml)	Mælk og andre mejeriprodukter (pr. 100 ml/100g)
Belgien <sup>b</sup>	6,25-7,5 µg <sup>1</sup>		
Canada <sup>a</sup>	> 13,2 µg		0,88-1,17 µg
England <sup>a</sup>	7-8,8 µg		
Finland <sup>a</sup>	5-10 µg		0,5 µg i fedtfattig mælk
Frankrig <sup>b</sup>			1 µg/100 ml mælk Øvrige mejeriprodukter: 1,25 µg/100 g <sup>2</sup>
Grækenland <sup>a</sup>	3,7 µg		< 1 µg
Holland <sup>a</sup>	7,5 µg		
Island <sup>a</sup>	7,5 µg		0,38 µg i skummet AD mælk
Norge <sup>a</sup>	8 µg	8 µg	overvejer
Sverige <sup>b</sup>	7,5-10 µg <sup>3</sup>	7,5-10 µg	0,38-0,50 µg i fedtfattig mælk
Tyskland <sup>b</sup>	2,5 µg <sup>4</sup>		
Østrig <sup>a</sup>	< 2,5 µg	< 2,5 µg	
USA <sup>a5</sup>	8,2 µg		1,06 µg

<sup>1</sup> Obligatorisk berigelse af margarine med vitamin D2 eller D3. For øvrige levnedsmidler tillades frivillig berigelse med en mængde, der svarer til, at forbrugeren får 15-150% af det anbefalede daglige indtag (5 µg) dækket ved at spise en normal portion af produktet.

<sup>2</sup> Frivillig berigelse tillades af mælk (1µg/100ml) og øvrige mejeriprodukter (1,25 µg/100g yoghurt, fermenteret mælk eller hytteost).

<sup>3</sup> Obligatorisk berigelse af margarine. Indholdet er angivet som cholecalciferol. Generel tilladelse til berigelse af mælk med 3,8-5,0 µg/liter.

<sup>4</sup> Frivillig berigelse tillades af margarine og fedtstoffer fremstillet af mælkefedt. Desuden tillades berigelse af levnedsmidler i hht. §6, stk. 3 i Næringsdeklarationsforordningen (måltider eller måltidserstatninger) med op til 0,16 µg (beregnet som calciferol) pr. måltid.

<sup>5</sup> I dag beriges også brød, cerealier og kalcium-beriget juice med D-vitamin.

## Indtag af D-vitamin i Danmark

Der er ikke publiceret nye landsdækkende data om befolkningens D-vitaminindtag siden udgivelsen af D-vitaminrapporten i 1998 (Rasmussen et al. 1998). Foreløbige beregninger viser dog, at indtaget ikke er ændret væsentligt, dvs. at indtaget stadig er lavt, mellem 2,5 og 4 µg pr. dag hos voksne. Hos alle aldersgrupper og hos begge køn er indtaget lavt i forhold til det anbefalede indtag.

Mange mennesker tager en multivitamin-tablet med D-vitamin (Kostundersøgelsen 1995 og 2000 upublicerede data, Knudsen 2000, Pedersen 2001, Larsen 2002). Procentdelen af ældre (over 65 år), som tager en multivitamin-tablet dagligt fremgår af tabel 2. Tallene er forbundet med en vis usikkerhed og kan variere bl.a. på grund af måden der spørges på. Der ses ikke nogen klar udvikling over tid. Hos yngre voksne er andelen, der tager multivitamin-tabletter, lidt lavere end hos ældre, mens ca. 70% af børnene mellem 4 og 10 år tog multivitamin-tabletter i både 1995 og 2000 (Kostundersøgelsen 1995 og 2000, upublicerede data). Børn på 1-3 år indgik kun i Kostundersøgelsen 1995, hvor 84% af denne gruppe tog multivitamin-tabletter.

Tabel 2. Procentvis ældre, som tager en multivitamin-tablet med D-vitamin.

Undersøgelse (kilde)	Årstal for undersøgelsen	Kvinder (%)	Mænd (%)	Antal
Randers (Larsen 2002)	1994	40	29	5073
Glostrup (Pedersen 2001)	1994-95	54	46	233
Kostus. 1995 (upubl.)	1995	56	47	299
DanThyr (Knudsen 2000)	1997/98	48	37	1831
Kostus. 2000 (upubl.)	2000	68	45	156

Kun enkelte tager et egentligt D-vitamin-tilskud med de anbefalede 10 µg/dag. Levertran har et højt indhold af D-vitamin (25 µg pr. 10 g). Mens meget få yngre personer tager levertran, er andelen nok lidt højere hos ældre (Knudsen 2000). De enkelte undersøgelser giver dog et meget forskelligt bud på hvor mange af de ældre, som tager levertran. Randersundersøgelsen fandt således, at ca. 19% tog levertran (Larsen 2002), Glostrupundersøgelsen at 12% tog tilskud som levertran (Pedersen 2001), mens de øvrige undersøgelser fandt betydeligt færre: knap 5% i DanThyr (Knudsen 2000) og ca. 1% i Kostundersøgelsen 1995, mens ingen af deltagerne i Kostundersøgelsen 2000 opgav, at de tog levertran. Mens det er vanskeligt at sætte nøjagtigt tal på hvor mange, der tager levertran, er det rimeligt at antage, at antallet er faldet over tid.

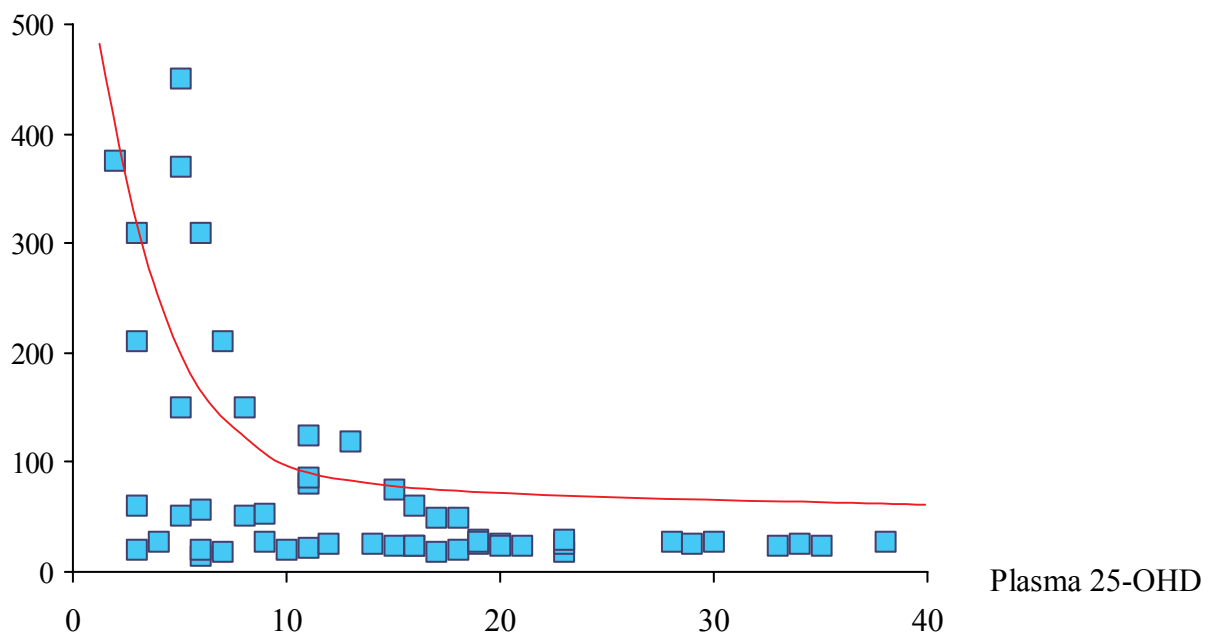
## D-vitaminstatus

### Metoder til vurdering af status, hvad er normal status?

#### Definition af D-vitaminmangel

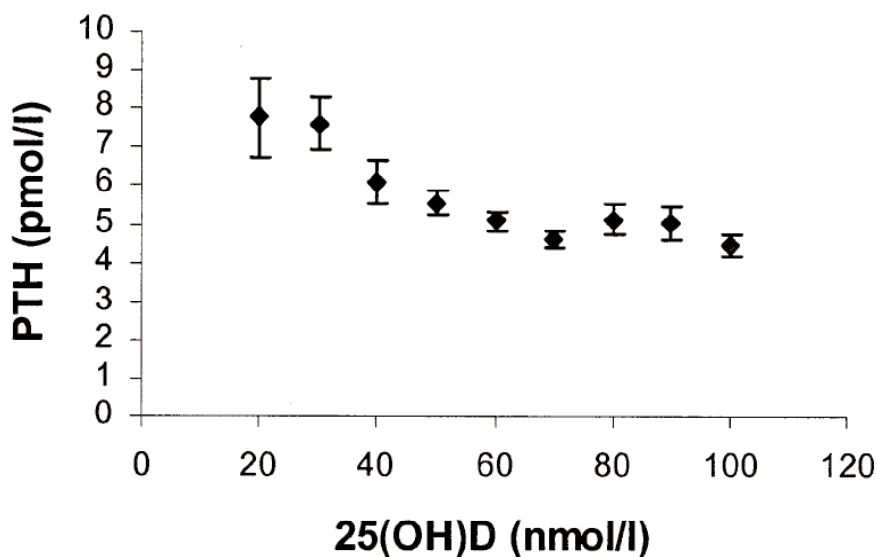
Da D-vitamin tilføres såvel fra kosten som ved ultraviolet (UV-B) bestråling af huden kan diagnosen D-vitaminmangel ikke stilles ud fra en vurdering af kostens indhold af D-vitamin eller absorptionsforholdene fra tarmen. Det er nødvendigt at anvende kliniske kriterier eller biologiske målemetoder for at stille diagnosen. Mangel på D-vitamin medfører hurtigt et fald i plasma (eller serum) 25-OHD, mens plasmakoncentrationen af den mest aktive metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>D pga. sekundære homeostatiske mekanismer typisk forbliver normal ved lette og moderate grader af D-vitaminmangel. Herudover kan ved mere udtalt D-vitaminmangel ses tendens til faldende plasma kalcium med sekundær hyperparathyreoidisme (forhøjet indhold af biskjoldbruskkirtelhormon i blodet) og forhøjet serum basisk fosfatase på grund af øget knogleomsætning og mineralisationshæmning. Imidlertid ses disse sekundære biokemiske ændringer i kalcium og knoglestofskiftet ikke altid hos det enkelte individ med D-vitaminmangel. Således kan der foreligge endog betydelig D-vitaminmangel vurderet ved histomorfometri (kvantitativ knoglehistologi) eller plasma 25-OHD bestemmelse uden at de nævnte blodprøveværdier forlader normalområdet (Mosekilde 2001).

#### Mineralisation lag time

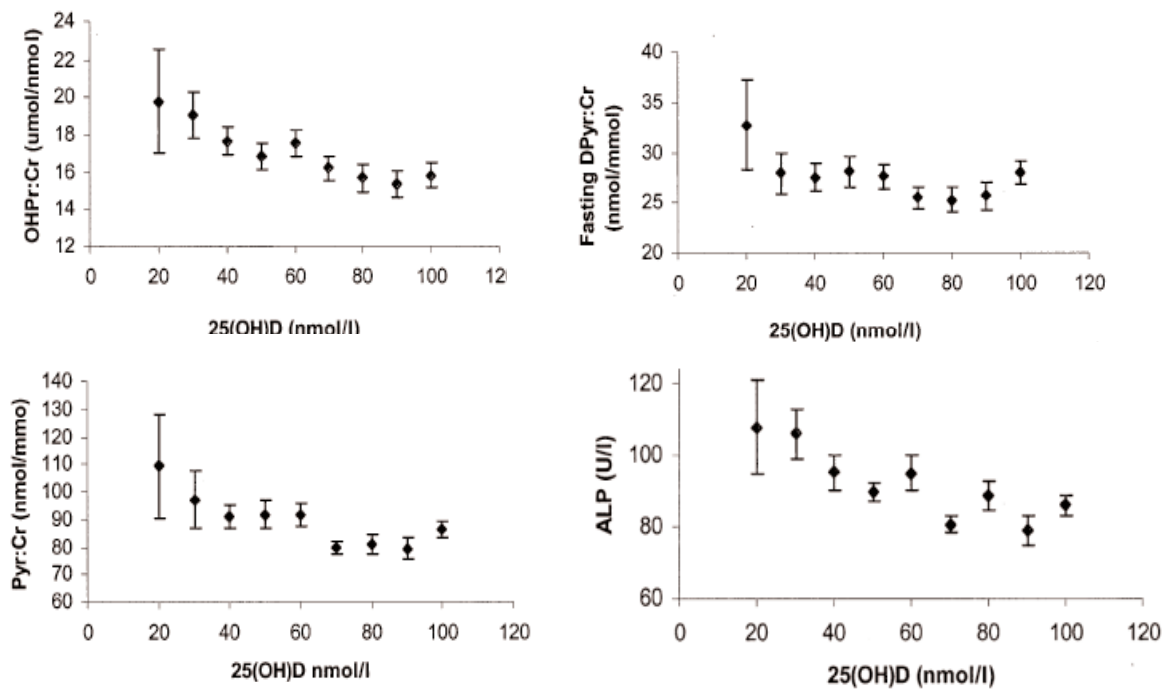


Figur 1. Relation mellem plasma 25-OHD (nmol/l) og mineralisation lag time (dage). Mineralisation lag time udtrykker forsinkelsen mellem dannelse af knoglevæv og den efterfølgende mineralisering (dvs. graden af osteomalaci) i en knoglebiopsi, der er dobbeltmarkeret med tetracyclin. (Mosekilde 2001).

I mange tilfælde af D-vitaminmangel ses således ikke forhøjet plasma parathyreoideahormon (PTH) hos den enkelte, mens gennemsnitsværdien typisk viser stigning i en større population (fig. 2). Det fremgår af figuren at sammenhængen mellem plasma 25-OHD og plasma PTH i populationen ikke er lineær, idet der ses en stigning i plasma PTH ved lave plasma 25-OHD værdier, mens der er et plateau med stabile værdier fra 50-60 nmol/l (24 ng/ml) og opefter. Studiet ind-drager målinger af markører for knogleomsætning (fig. 3), idet en øget knogleomsætning er en kendt risikofaktor for knoglemineraltab og udvikling af osteoporose. Der er målt 3 forskellige urin-markører for knogleomsætningen, OHP:Cr-ratio, Pyr:Cr-ratio og Dpyr:Cr-ratio, der alle afspejler knoglenedbrydningen, samt en serummarkør, total basisk fosfatase, der afspejler knoglemineralisationen og -dannelsen. Undersøgelserne viser samstemmende at et plasma niveau af 25-OHD under 50-60 nmol/l fører til stigende knogleomsætning. En øget knogleomsætning medfører hos ældre et øget knogletab og en nedsat knoglestyrke på grund af ændringer i knoglevævet's tredimensionelle struktur. Disse ændringer medfører en øget tendens til knoglebrud.



Figur 2. Sammenhæng mellem plasma niveauer af 25-OHD og PTH hos 486 postmenopausale kvinder (Jesudason et al. 2002).



Figur 3. Sammenhæng mellem serum niveauer af 25-OHD og 4 markører for knogleomsætning hos samme 486 postmenopausale kvinder (Jesudason et al. 2002).

Betinget af ovennævnte betragtninger er der i dag konsensus om, at den bedste parameter til at vurdere et individs D-vitaminstatus er bestemmelse af plasma 25-OHD (Lips 2001). Der skelnes desuden mellem D-vitamin deficiens (egentlig mangel, ofte ledsaget af kliniske symptomer) og D-vitamin insufficiens (hvor D-vitaminstatus er utilstrækkelig til at vedligeholde optimale biologiske forhold). Tabel 3 viser grænseværdierne.

Det skal understreges, at ovennævnte analyse alene hviler på kalcium- og knoglemetaboliske betragtninger og ikke medinddrager D-vitaminets andre virkninger i kroppen. Årsagen er, at der mangler tilstrækkelige data til at vurdere disse forhold.

#### *D-vitaminmangel*

Diagnosen D-vitaminmangel var i mange år knyttet til karakteristiske sygdomsbilleder i form af rickets (engelsk syge) hos børn og osteomalaci (bløde knogler) hos voksne (Rao et al. 1983, Parfitt 1998, Holick 1999). Diagnosen blev hos børn bekræftet radiologisk, mens den gyldne standard for diagnose hos voksne i mange år var baseret på kvantitativ histomorfometrisk analyse (mikroskopi) af knoglevæv (Rao et al. 1983, Parfitt 1998).

Da bestemmelse af plasma 25-OHD blev tilgængelig for ca. 25 år siden, viste det sig, at disse klassiske sygdomsbilleder typisk sås ved værdier under 10-12 nmol/l. Senere undersøgelser, specielt på mørklødede indvandrere, har dog vist, at der i mange tilfælde alene kan ses en udtalt prok-

simal myopati (muskelsvækkelse) ved disse lave værdier, uden tegn til væsentlig knoglepåvirkning (Glerup 1999).

Andre undersøgelser har vist, at proksimal myopati kan ses ved plasma 25-OHD < ca. 25 nmol/l (Glerup 1999), og at der ved denne værdi også kan ses knogleforandringer vurderet ved histomorfometri i form af en øget mængde umineraliseret knoglevæv og øget knogleomsætning (Rao et al. 1983, Parfitt 1998). Disse tilfælde af D-vitaminmangel betegnes i dag som alvorlig og moderat D-vitaminmangel (Lips 2001) (tabel 3).

#### *Vitamin D insufficiens (utilstrækkelig D-vitaminstatus)*

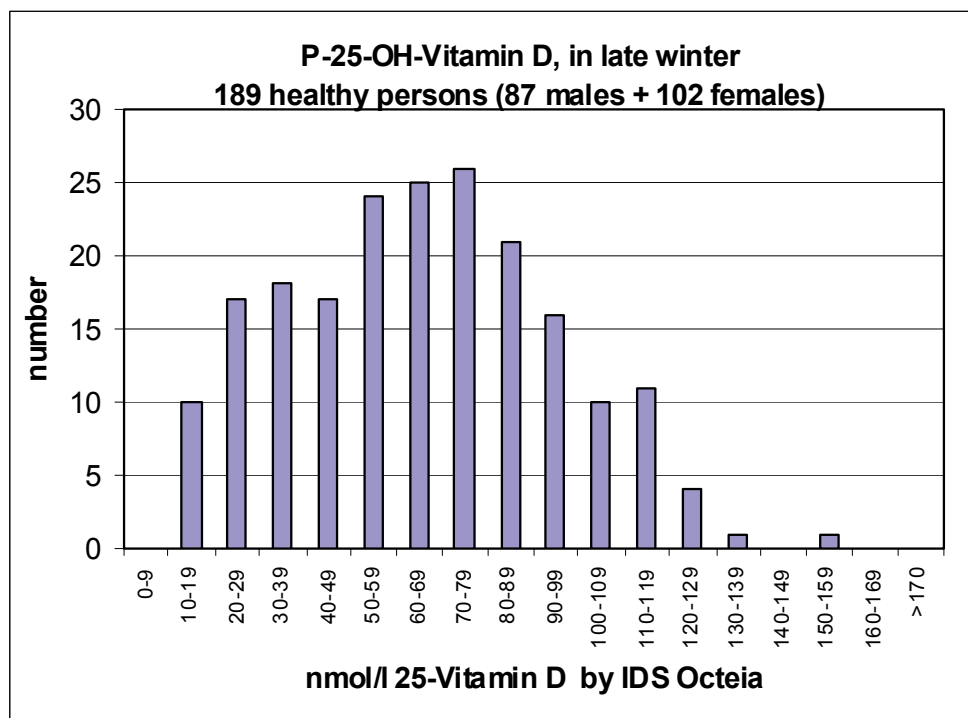
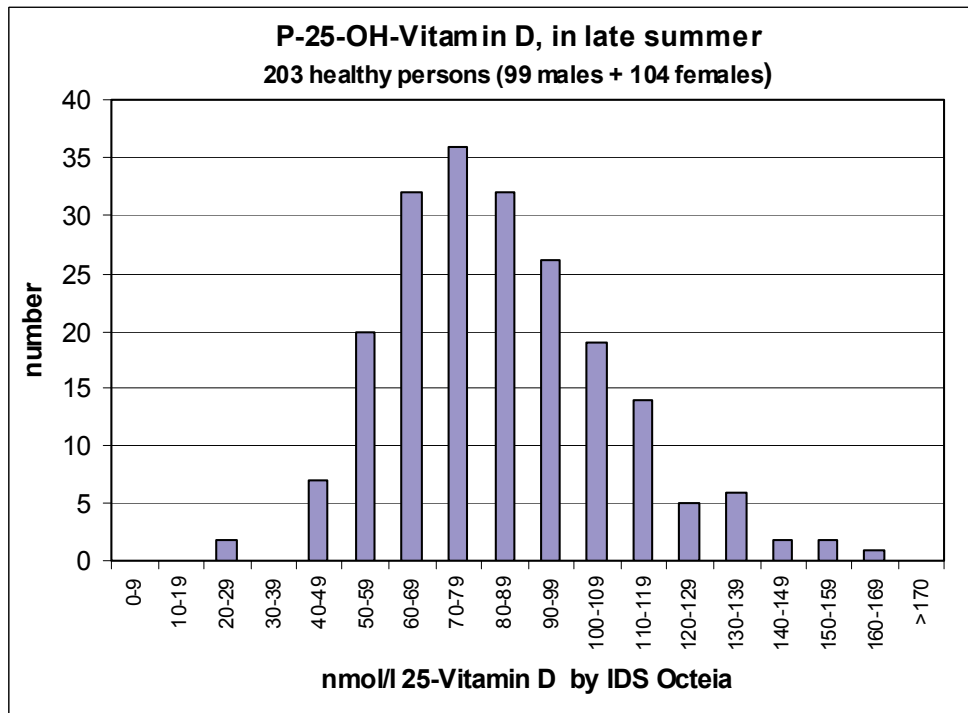
Denne betegnelse anvendes for en D-vitaminstatus, der er utilstrækkelig til at vedligeholde optimale forhold for skelettet ("optimal bone health"). Det vurderes her specielt om D-vitaminstatus er tilstrækkelig til at undgå udviklingen af sekundær hyperparatyreoidisme, der øger knogleomsætningen og dermed knogletabet samt risikoen for senere osteoporotiske knoglebrud. Der har imidlertid været vanskeligheder med at omsætte dette begreb til en operationel definition baseret på plasma 25-OHD målinger. Begrebet har været defineret som:

*Enhver plasma 25-OHD værdi under laveste referenceværdi for en population af raske voksne (fx bloddonorer) (Need et al. 2000, Lips 2001).*

Dette begreb er imidlertid vanskeligt at anvende i praksis pga. de store årstidsvariationer i plasma 25-OHD, der især ses på de højere breddegrader (Brot et al. 2001). I Danmark ses således hos normale bloddonorer en laveste referenceværdi på 10 nmol/l om vinteren og på 40 nmol/l om sommeren (fig. 4). Desuden afhænger de normale referenceværdier af klima, solesponering, beklædning, kostforhold (herunder evt. berigelse af kosten), rutinemæssig vitamintilskud, deltagernes alder og body mass index (BMI). Dette kan medføre betydelige regionale forskelle (Lips 2001). Begrebet er ligeledes uanvendeligt, hvis det må antages at en større del af normalbefolkningen er vitamin D insufficiente. Man er derfor internationalt gået over til at anvende definitioner baseret på patofysiologiske tærskelværdier for udvikling af sekundær hyperparathyreoidisme eller osteopeni (fald i knoglemineraltæthed, BMD).

*Enhver plasma 25-OHD værdi under den tærskelværdi, hvor plasma PTH begynder at stige i tværsnitsundersøgelser (Dawson-Hughes et al. 1991, Ooms, 1994, Ooms et al. 1995, Chapuy et al. 1997, Guillemant et al. 1999, Jesudason et al. 2002, Vieth et al. 2003).*

En stigning i PTH anses her for at være en risikofaktor, da PTH øger knogleomsætningen og dermed knogletabet og risikoen for lavenergifrakturer. Forfatterne har fundet tærskelværdier mellem 30 og 80 nmol/l. Tærskelværdien afhænger bl.a. af den anvendte statistik (jvf. Ooms 1994, Chapuy et al. 1997 og Jesudason et al. 2002) og modificerende forhold som kostkalcium og alder. Vieth et al. (2003) fandt således ved en undersøgelse af 1741 individer en gennemsnitlig tærskelværdi på 70 nmol/l, mens værdien var højere hos de ældre, der vides at have behov for en større tilførsel af D-vitamin for at opretholde et sufficient plasma 25-OHD niveau. Stigningerne i PTH ved D-vitamininsufficiens foregår sædvanligvis inden for det normale referenceområde for PTH hvorfor populationsundersøgelser er nødvendige.



Figur 4. Plasma 25-OHD hos normale raske danske bloddonorer indsamlet sent på sommer- og vinterhalvår 2001 (NB forskellige populationer). (Upubliceret normalmateriale, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus amtssygehus).



*Enhver plasma 25-OHD værdi under den tærskelværdi, hvor BMD begynder at falde i tværsnitsundersøgelser (Ooms et al. 1995).*

Et fald i BMD anses for at være en risikofaktor, da faldet øger risikoen for lavenergifrakture. Forfatteren fandt en tærskelværdi på 30 nmol/l. Tærskelværdien vil formentlig afhænge af, om der anvendes lineær eller non-lineær statistik (jvf. Ooms 1994 og Chapuy et al. 1997) og modificerende forhold som kostkalcium og alder, samt hvor længe tilstanden har varet.

*Enhver plasma 25-OHD værdi under den tærskelværdi, hvor knogleomsætningen begynder at stige i tværsnitsundersøgelser (Jesudason et al. 2002).*

En stigning i knogleomsætningen opfattes som en risikofaktor for et accelereret fald i BMD og hermed for en øget risiko for lavenergifrakture. Forfatteren fandt en tærskelværdi på 60 nmol/l (fig. 3).

*Enhver plasma 25-OHD værdi under den tærskelværdi, hvor sæsonsvingningerne i PTH ikke længere er synlige (Krall et al. 1989).*

Et studie fra Boston viste, at sæsonvariationerne i PTH ikke længere var til stede ved plasma 25-OHD > 90 nmol/l. Forfatterne konkluderede, at værdierne skulle være højere end denne værdi for at forebygge sekundær hyperparathyreoidisme om vinteren (Krall et al. 1989).

*Enhver plasma 25-OHD værdi under den tærskelværdi, hvor et ekstra supplement af D-vitamin og kalcium ikke længere kan supprimere PTH yderligere.*

I et studie omfattende 35 ældre patienter med plasma 25-OHD mellem 25 og 62 nmol/l reducerede et D-vitamin tilskud på 50.000 IE (1250 µg) pr. uge sammen med et kalciumtilskud på 1000 mg pr. dag plasma PTH med gennemsnitlig 22%. Faldet i PTH var signifikant hvis udgangs plasma 25-OHD var < 50 nmol/l (Malaban et al. 1998). Tilsvarende supprimerede et tilskud på 4-600 IE (10-15 µg) vitamin D samt 500 mg kalcium dagligt til 2529 patienter PTH med 12%, hvis baseline plasma 25-OHD var < 50 nmol/l (Lips 2001).

På baggrund af ovennævnte fund og fortolkninger, er det foreslået at inddele D-vitaminmangel i følgende stadier (tabel 3) (Rao et al. 1983, Lips 2001).

Tabel 3. Inddeling af D-vitaminmangel efter Lips (2001).

Stadie	Plasma 25-OHD nmol/l	Plasma PTH stigning#	Knoglehistologi (Rao et al. 1983)
Vitamin D insufficiens	25-50	15%	Normal eller øget turnover
Moderat D-vitaminmangel	12,5-25	15-30%	Øget turnover
Alvorlig D-vitaminmangel	< 12,5	>30%	Mineralisationsdefekt (osteomalaci)

# hovedsagelig inden for normalområdet

### *Kommentarer*

Det er vanskeligt at sætte en skarp øvre grænse for vitamin D insufficiens baseret på plasma 25-OHD bestemmelse, da der er tale om en glidende overgang fra normalitet til patologisk tilstand. Forholdene påvirkes desuden af alder (Vieth et al. 2003), kostkalcium og kalciumtilskud (Chapuy et al. 1992), absorptionsforholdene i tarmen og nyrernes evne til at omdanne 25-OHD til 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Sidstnævnte proces aftager fysiologisk med alderen (Gallagher et al. 1979). Der kan derfor i høj alder ses stigninger i plasma-PTH, der ikke er betinget af D-vitaminmangel (lav plasma 25-OHD) men af nedsat nyrefunktion med nedsat produktion af 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Hvis grænsen sættes for højt kan det medføre unødvendig intervention, mens en for lav grænse kan medføre en manglende indsats i form af farmakologisk intervention eller berigelse af kosten. Problemerne forstærkes yderligere af, at bestemmelsen af 25-OHD ikke er standardiseret tilstrækkeligt (Jongen et al. 1982, Lips et al. 1999). I en undersøgelse (Lips et al. 1999) fandtes serum 25-OHD målt med kompetitiv proteinbindingsanalyse (KPA) at være 80% højere end målt med HPLC efterfulgt af KPA, mens RIA gav intermediære resultater. Korrelationen mellem KPA og HPLC+KPA var kun moderat ( $r=0.69$ ,  $p<0.01$ ). Når HPLC+KPA fandt at serum 25-OHD lå i den nederste kvartil, kunne KPA ikke genfinde dette i 25% af tilfældene og RIA ikke i 21% af tilfældene. Det er således vigtigt at de anvendte analyser standardiseres og krydskalibreres over for hinanden.

Som argument for en relativ høj grænseværdi kan bl.a. anføres, at plasma 25-OHD er lavere hos personer, der har oplevet frakturer end hos kontroller (Baker et al. 1979, Lips et al. 1987), at personer med plasma 25-OHD mindre end 68 nmol/l har en 4 gange øget frakturrisiko (risiko for knoglebrud) over 8 år (Center et al. 2000), at denne risiko er øget 19 gange hos patienter med osteoporose (Center et al. 2000) og at supplement med 400-800 IE (10-20 µg) D-vitamin reducerer risikoen for fald og frakturer til trods for moderate gennemsnitlige stigninger af plasma 25-OHD i området fra 30 til 80 nmol/l (se afsnittet om forebyggelse af fald og frakturer).

### *Konklusion*

Ud fra de foreliggende resultater må det vurderes at:

Diagnosen D-vitamin insufficiens og deficiens (mangel) stilles bedst ved måling af plasma (eller serum) 25-OHD. Det er ikke tilrådeligt at forlade sig på markører i form af plasma PTH, knoglemarkører, knoglemineralbestemmelse (BMD), knoglehistomorfometri (histologi) eller kliniske symptomer og tegn. Den nedre grænse for tilstrækkeligt cirkulerende 25-OHD i serum sættes internationalt til cirka 50 nmol/l for alle voksne, mens forholdene for børn er uafklarede. Det er endvidere uafklaret, om grænsen skal være højere for ældre. Metoderne til bestemmelse af plasma 25-OHD bør standardiseres.

## Status i befolkningen

Forekomsten af D-vitaminmangel afhænger af en række forhold, fx solesponering, beklædning, indtagelse af D-vitamin fra kosten, berigelse af kosten med D-vitamin, multivitamintilskud, alder, levevilkår og sygdom. Andre faktorer i kosten end D-vitamin kan spille en rolle. Man har fundet en sammenhæng mellem jernmangel og D-vitaminmangel, således at jernmangel ser ud til at forværre D-vitaminmangel (Lawson et al. 1999). Det ser også ud til, at vegetarer udviser hyppigere og alvorligere symptomer på D-vitaminmangel end ikke-vegetarer (Finch et al. 1992).

## Børn og unge

### Kaukasiske børn i Danmark

Det nyfødte barns 25-OHD niveau korrelerer med moderens 25-OHD niveau (Zeghoud et al. 1997), men moderens niveau er normalt højere end niveauet i navlesnorsblod (Nishimura et al. 2003). Den nyfødte er således meget afhængig af moderens status. Human mælk indeholder normalt kun små mængder D-vitamin (Institute of Medicine 1997), og det er derfor nødvendigt med D-vitamin supplementering for at sikre, at ingen ammede børn udvikler ernæringsbetinget rakitis. I Danmark anbefales det, at spædbørn får D-vitamin dråber svarende til et tilskud på 10 µg/dag i det første leveår, mørklødede børn de første 2 leveår.

Der foreligger kun ganske få offentliggjorte materialer, der rapporterer D-vitaminstatus for kaukasiske danske børn, især savnes data vedrørende D-vitaminstatus hos småbørn.

Tabel 4. Serum 25-OHD hos raske danske piger i alderen 12-13 år målt i perioden november 1996 til juni 1997 (n=113) (Mølgaard & Michaelsen 2002).

Percentil	5	10	25	50	75	90	95
Nmol/l	18	20	26	34	41	51	56

Henholdsvis 9% og 66% lå under 20 nmol/l og 37,5 nmol/l, som af nogle defineres som grænsen for svær henholdsvis moderat D-vitaminmangel hos børn (Lehtonen-Veromaa et al. 1999). Bruges grænserne defineret for voksne lå henholdsvis 1%, 22% og 88% under 12, 25 og 50 nmol/l.

Angående mørklødede børn, se afsnittet om indvandrere og mørklødede personer.

Det kan være svært at vurdere disse tal, idet der ikke er enighed om, hvordan D-vitaminsniveauerne skal vurderes. Der er endvidere hos både spædbørn og større børn fundet en omvendt sammenhæng mellem serum PTH og serum 25-OHD (Zeghoud et al. 1997, Guillemant et al. 1999). Hvis cut-off niveauet for normal 25-OHD defineres ud fra det niveau, hvor PTH når et plateau, vil det fx ligge på 83 nmol/l hos unge franske drenge på 13-17 år (Guillemant et al. 1999). Hvilken betydning en forhøjet eller eventuelt fluktuerende serum PTH kan have for knoglevæksten er uafklaret. I et finsk studie med 9-15 år gamle piger som fulgtes i 3 år fandtes en signifikant bedre knogletilvækst i ryggen i gruppen med normal D-vitaminstatus (defineret ved 25-OHD > 37.5 nmol/l) sammenlignet med gruppen med svær mangel (defineret ved 25-OHD < 20 nmol/l) (Lehtonen-Veromaa et al. 2002). I et dobbeltblindet placebokontrolleret interventionsstudie med 8-10 årige fra Finland fandtes der ingen effekt på højde og knogletilvækst (distale radius) af et supplement på 10 µg givet 5-7 gange pr. uge i et år (Ala-Houhala et al. 1988b). I dette studie havde børnene imidlertid et relativt

højt 25-OHD niveau ved start i januar-februar på omkring 50 nmol/l. I et nyt studie, som kun er publiceret som abstrakt, fandtes det overraskende, at børnene med det laveste 25-OHD niveau havde den bedste knogletilvækst (Tylavsky et al. 2003). En nærmere afklaring af D-vitamins betydning for knogletilvækst hos børn vil kræve velgennemførte interventionstudier. Man kan ikke på forhånd udelukke, at svingninger i PTH og 25-OHD indenfor "normalområdet" kan have en anden virkning hos børn end hos voksne. På grund af ovennævnte er det ikke muligt ud fra litteraturen at definere en nedre grænse for tilstrækkelig cirkulerende 25-OHD i serum, men for at sikre sig imod D-vitaminmangel skønnes det relevant at anbefale, at serum 25-OHD bør ligge over 20 nmol/l.

## **Gravide og ammende**

Under graviditet og amning sker der store ændringer i calciumstofsiftet, men der er ikke sikre holdpunkter for, at disse tilstande medfører et øget behov for D-vitamin. Fostret er afhængig af at få tilført tilstrækkelig D-vitamin fra moderen, og som ovenfor anført er der en klar sammenhæng mellem moderens og fostrets D-vitaminstatus. Udfra et sikkerhedssynspunkt anbefaler man derfor i Danmark, at gravide og ammende indtager ialt 10 µg D-vitamin/dag (Nordiska näringsrekommendationer 1996). Tidligere beregninger (Rasmussen et al. 1998) har vist, at D-vitaminindtagelsen fra kosten i praksis ikke kan komme op på mere end omkring 5 µg, dvs. at gravide og ammende bør tage et kosttilskud med D-vitamin for at opfylde de nordiske næringsstofanbefalinger (Nordiska näringsrekommendationer 1996). Der er dog ikke noget, der tyder på, at den gravide/ammende får problemer, hvis vedkommende ikke får 10 µg D-vitamin/dag.

Modermælk indeholder kun beskedne mængder D-vitamin, som under almindelige forhold ikke er tilstrækkelig til at dække spædbarnets D-vitaminbehov. Modermælken D-vitaminindhold kan afhænge af både hudfarve (Specker et al. 1985) og årstid (Ala-Houhala et al. 1988a). Et forsøg har vist, at moderen skal indtage meget store mængder D-vitamin (50 µg/dag) for at spædbarnet opnår samme D-vitaminstatus, som hvis det fik et tilskud på 10 µg D-vitamin pr. dag som dråber (Ala-Houhala et al. 1986). Et så stort indtag til ammende kan ikke anbefales, idet det er på grænsen til, hvad der regnes for sikkert.

Der findes ingen publicerede undersøgelser af D-vitaminstatus blandt gravide og ammende i Danmark. Udenlandske resultater kan ikke uden videre overføres til danske forhold, men det går igen i en række europæiske studier, at en ikke ubetydelig andel af de gravide har lav D-vitaminstatus i vinter-forårsmånederne (Kuoppala et al. 1986, Nehama et al. 1987, Zeghoud et al. 1991).

## **Den voksne befolkning**

### *Voksne raske kaukasiere*

Lav D-vitaminstatus forekommer hyppigt i befolkningen. Anvendes de tidligere anførte definitioner har 7% af raske postmenopausale kvinder D-vitaminmangel (plasma 25-OHD < 25 nmol/l) og 40% har vitamin D insufficiens (25 nmol/l < plasma 25-OHD < 50 nmol/l) (Brot et al. 2001). Blandt dem, der undgår direkte sollys og ikke tager D-vitamin tilskud, har 33% D-vitaminmangel, mens 47% har vitamin D insufficiens.

Blandt yngre voksne bloddonorer har 33% vitamin D insufficiens om vinteren og 4% om sommeren (fig. 4). Om vinteren har 10% D-vitaminmangel (upubliceret normalmateriale, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Amtssygehus).

Blandt ældre hjemmeboende danskere har 80% vitamin D insufficiens (Larsen 2002). En anden dansk undersøgelse (Pedersen 2001) med 234 hjemmeboende raske velfungerende 80 årige danskere viste, at 24% af deltagerne havde plasma 25-OHD under 30 nmol/l, til trods for at over halvdelen angav at være udendørs over 2 timer dagligt i sommerhalvåret og kun 5% angav, at de ikke var ude dagligt.

Resultater fra andre lande viser, at plasma 25-OHD værdierne typisk er lavest hos ældre bortset fra i USA, hvor værdierne ligger højt både hos voksne og hos ældre. Dette kan hænge sammen med, at flere levnedsmidler er beriget med D-vitamin i USA.

Tabel 5. Forekomst af D-vitaminmangel i forskellige grupper af danske voksne kaukasere.

Subgruppe	Antal	Alder, år Gennemsnit (SD)	Plasma 25-OHD Tærskelværdi nmol/l	Plasma 25-OHD Gennemsnit (SD) nmol/l	Vitamin D mangel %	Reference
Postmeno-pausale	2016	45-58	25 50	63	7 40	Brot et al. 2001
Bloddonorer, sommer	203		25 50		0 4	Klinisk Biokemisk Afd., Århus Amtssygehus (upubl.)
Bloddonorer, vinter	189		25 50		10 33	Klinisk Biokemisk Afd., Århus Amtssygehus (upubl.)
Ældre	231	80	30	49	24	Pedersen 2001
Ældre	104	>65	50	36(19)	80	Larsen 2002
Plejhjemsbeboere	94	81(6)	12,5	24(20)	44	Egsmose et al. 1987
Patienter med hoftefraktur	20	74(42-90)	12,5 25 50	45(22)	5 25 75	Lund et al. 1982

#### *Personer på plejehjem, alderdomshjem, beskyttede boliger*

I Danmark har 44% af plejhjemsbeboere svær D-vitaminmangel (Egsmose et al. 1987). Resultater fra andre lande viser, at plasma 25-OHD er lavere hos plejhjemsbeboere end hos normalbefolkningen, og at prævalensen af let til moderat D-vitaminmangel er høj (Toss et al. 1980, Lips et al. 1988, Quesada et al. 1989, Ooms et al. 1995, Flicker et al. 1999).

### *Geriatriske patienter*

Resultater fra andre lande viser generelt meget lave gennemsnitlige plasma 25-OHD koncentrationer hos geriatriske patienter (Corless et al. 1975, Vir & Love 1978, Quesada et al. 1989).

### *Hoftefrakturpatienter*

De gennemsnitlige plasmakoncentrationer af D-vitamin ligger også i denne gruppe lavt. I Danmark har et mindre studie vist, at 25% har D-vitaminmangel (plasma 25-OHD < 25 nmol/l), mens yderligere 50% har vitamin D insufficiens (25 nmol/l < plasma 25-OHD < 50 nmol/l) (Lund et al. 1982).

## **Indvandrere og mørklødede personer**

Indvandrere defineres i denne sammenhæng som indvandrere, der genetisk og livsstilmæssigt er tilpasset et solrigt klima. D-vitaminmangel er et hyppigt problem blandt indvandrere til Europa fra fx den Nære Orient, Pakistan og Somalia. Allerede omkring 1970 erfarede man at D-vitaminmangel forekom hyppigt i England blandt asiatiske indvandrere fra Pakistan, Indien og Bangladesh, specielt hos Hindu vegetarianere (Hunt et al. 1976, Stephens et al. 1982). Til trods for oplysning og forskellige former for forebyggende indsats (Dunnigan et al. 1985) eksisterede problemet uændret i 1990'erne (Iqbal et al. 1994, Solanki et al. 1995) og frem til 2001 (Shaw & Pal 2002). I Danmark er problemet specielt beskrevet hos palæstinensere (Glerup 1999, 2000, Glerup et al. 2000a), men er også set blandt tyrkere og somaliere (Kok-Jensen, personlig meddelelse).

De voksne klager typisk over "svaghed", "ondt over det hele" eller "ondt i knoglerne". Mange klager desuden over uoverkommelighedsfølelse og depression. Desuden klages over paræstesier i hænder og fødder (Glerup & Eriksen 1999). Ved nærmere undersøgelse kan der være tegn på proksimal myopati i form af besvær med at rejse sig fra en stol uden brug af armene eller ved at gå på trapper. Gangen er ofte vraltende (beskrives som "pingvingang"). Symptomerne svinder ved sufficient behandling med D-vitamin. Ved muskelfunktionsundersøgelse findes nedsat muskelkraft (Glerup 1999). I en dansk undersøgelse omfattende 69 kvinder af palæstinensisk herkomst, havde 85% svær D-vitaminmangel (serum 25-OHD < 10 nmol/l) (Glerup et al. 2000b). Til sammenligning havde ingen af de danske kvinder, som deltog i undersøgelsen, så lave værdier.

Der er formentlig flere årsager til D-vitaminmanglen blandt indvandrere og mørklødede personer: Den vigtigste årsag er begrænset solesponering, idet muslimske indvandrere ofte bærer en til-dækkende beklædning og helst opholder sig i skyggen på grund af socio-kulturelle og/eller religiøse regler. I indvandrernes hjemlande, hvor disse adfærdsnormer er gældende, som fx de Arabiske lande, Tyrkiet og Pakistan, er D-vitaminmangel også almindeligt forekommende uagtet det solrige klima (Atiq et al. 1998, Gannagé-Yared et al. 2000, Mishal 2001, Kutluk et al. 2002). Problemet forværres ved flytning til nordlige himmelstrøg, både på grund af de klimatiske forskelle (øget skydække, lavtstående sol om vinteren), men også fordi husene i deres hjemland er bygget op omkring indvendige gårde, hvor familien og ikke mindst kvinderne kan sidde i solen skærmet for fremmede blikke. I andre lande som fx Thailand, hvor befolkningen har et andet forhold til beklædning og sol, ser man meget høje D-vitaminsniveauer i befolkningen (Chailurkit et al. 1996).

Ved beskeden solesponering er hudens pigmenteringsgrad formentlig en medvirkende faktor til D-vitaminmangel. Hudens maksimale kapacitet til at danne D-vitamin afhænger ikke af pigmenteringsgraden, men det kræver længere eksponeringstid ved øget pigmentering, idet hudpigmenterne virker som et naturligt solfilter (Lo et al. 1986).

Kosten kan være D-vitaminfattig. Vores viden om D-vitaminindtaget hos de forskellige indvandrergrupper bosiddende i Danmark er sparsom. I en dansk undersøgelse var palæstinensiske kvinders indtag af D-vitamin fra kosten kun halv så stort som danske kvinders (1 µg versus 2,3 µg) (Glerup et al. 2000a). Man finder imidlertid ikke altid nogen forskel i udenlandske studier. Der kan være varierende kostproblemer hos forskellige etniske grupper. I England er D-vitaminmangel særlig hyppig blandt Hindu vegetarianere (Hunt et al. 1976). Det er muligt at chapati, der er en vigtig ingrediens i pakistanernes kost, medvirker til symptomerne ved at nedsætte absorptionen af kalcium fra tarmen. I solrige lande som Nigeria udvikler børn rakitis som følge af utilstrækkeligt kalciumindtag, selv om deres D-vitaminstatus er normal (Oginni et al. 1996).

Der er ikke tradition for indtagelse af vitamintilskud, fx i form af multivitaminer blandt muslimer. Mange multivitaminprodukter indeholder desuden svinegelatine. Der findes dog gelatinefri tabletter på markedet.

Genetiske forhold kan spille en rolle. Der er således fundet øget 25-OHD,24-hydroxylaseaktivitet hos asiater, hvilket øger dannelsen i nyrerne af biologisk inaktivt 24,25(OH)<sub>2</sub>D på bekostning af det biologisk aktive 1,25(OH)<sub>2</sub>D. (Awumey et al. 1998). Tilsvarende er der i nyrerne hos grønlandere fundet øget syntese af 1,25(OH)<sub>2</sub>D ud fra 25-OHD (Rejnmark et al. 2004).

I Danmark har der været tiltagende bevågenhed omkring problematikken gennem de sidste 10 år. Der er få publicerede undersøgelser om emnet, men meget tyder på, at også i Danmark er D-vitaminmangel udbredt blandt indvandrere og mørklødede personer. Kvinder af palæstinensisk herkomst havde ekstremt lave D-vitamin niveauer sammenlignet med danske kvinder (Glerup 1999, 2000, Glerup et al. 2000a). En nylig undersøgelse blandt pakistanske indvandrere viste at 64 % af mændene og 84 % af kvinderne havde egentlig D-vitamin mangel, mens næsten alle (henholdsvis 95 % og 97 %) var vitamin D insufficente (Andersen et al, 2004). Andre indvandrergrupper med betydelige problemer med D-vitaminmangel inkluderer somaliere og tyrkere med og uden tuberkulose (Kok-Jensen, personlig meddelelse).

Børn er særligt sårbare overfor D-vitaminmangel og i svære langvarige tilfælde kan det medføre rakitis, også kaldet engelsk syge. Denne sygdom ses stort set ikke hos danske børn, men ses fortsat hos indvandrerbørn med anden etnisk baggrund. Behovet for D-vitamin er størst i perioder med hurtig vækst og sygdommen forekommer således hovedsagelig i disse perioder, dvs. småbørnsalderen (0,5-4 år) og i puberteten (9-15 år). Ved gennemgang af udskrivningsdiagnoserne på 3 store børneafdelinger i hovedstaden fandt man over en 10-årig periode 31 tilfælde af rakitis hos småbørn og 9 tilfælde blandt pubertetsbørn, alle med indvandrerbaggrund (Pedersen et al. 2003). I ingen af disse tilfælde havde barnet fået D-vitamintilskud. I 2002 var der på landsplan 34 tilfælde med hovedudskrivningsdiagnose rakitis (E55). Disse tal repræsenterer uden tvivl kun toppen af isbjerget og antallet af mildere tilfælde af D-vitaminmangel er formentlig betydelig hyppigere. Gle-

rup et al. (2004) fandt i en undersøgelse af 68 palæstinensiske børn og unge boende i Danmark, at 45% af børn 0-8 år og 81% af unge 9-16 år havde plasma 25-OHD under 25 nmol/l. Henholdsvis 15,8% og 44 % af disse børnegrupper havde sekundær hyperparathyreoidisme.

En anden sårbar gruppe er gravide indvandrerkvinder. Fostret er afhængig af moderens forsyning med D-vitamin. Hvis moderen lider af D-vitaminmangel, vil barnet blive født med meget små depoter og være i risiko for at udvikle rakitis inden for første eller andet leveår, særligt hvis barnet bliver langvarigt ammet, idet modermælken D-vitaminindhold afhænger af moderens D-vitaminstatus. I en norsk undersøgelse af gravide kvinder af pakistansk herkomst, havde 83% D-vitaminmangel (Henriksen et al. 1995).

Det antages sædvanligvis, at især kvinderne er i risiko for D-vitaminmangel, men ved screening af nære familiemedlemmer har man påvist varierende grader af D-vitaminmangel hos de fleste familiemedlemmer uanset alder og køn (Jensen 1995, Iqbal et al. 2001). Generelt er vores viden om forholdene blandt helt små børn, ældre, og mandlige (mørklødede) indvandrere særdeles mangelfuld. Som for børn fandtes i 1998 kun få (55) tilfælde med osteomalaci (M83) som hoveddiagnose, men sikkert ganske mange hvor det er en bidiagnose.



# Symptomer fra knogler og muskler ved D-vitaminmangel og effekt af D-vitaminbehandling

## *D-vitaminmangel hos børn*

Hvis kroppens D-vitaminindhold bliver utilstrækkeligt som følge af for lavt indtag og/eller for lav solesponering vil kalcium- og fosforkoncentrationen i ekstracellulærvæsken falde. Hvis koncentrationerne bliver så lave, at de ikke kan opretholde en normal knoglemineralisering, udvikles der hos individer i vækst knoglesygdommen rickets ("engelsk syge"), der er karakteriseret ved et øget forhold mellem ikke-mineraliseret og mineraliseret knoglevæv. Lignende knogleforandringer kan også udvikles ved meget lavt indtag af kalcium eller fosfor (Fomon & Ziegler 1993, Gartner & Greer 2003). Desuden påvirkes muskelfunktionen med muskelsvaghed og smerter som symptomer.

### *Knogleudvikling og -mineralisering hos børn og unge*

Barndom og specielt pubertet er præget af en betydelig opbygning af mineral i knogler, som samtidig undergår betydelig vækst. Dette kræver til stadighed tilstrækkelig tilførsel af kalcium og D-vitamin, samtidig med at knoglerne skal stimuleres gennem fysisk aktivitet. I denne sammenhæng er den overordnede virkning af D-vitamin at sikre maksimal udnyttelse af kostens kalciumindhold, samtidig med at tab af kalcium gennem nyrerne minimeres. Nettoresultatet bliver således et større tilbud af kalcium til blandt andet knoglerne. D-vitamin har desuden en direkte stimulerende virkning på de knogleceller, der opbygger knoglevævet og sikrer mineraliseringen.

Pubertetsårene er i særlig grad vigtige: Kombinationen af væksthormon, kønshormoner og åbne epifyselinjer giver et unikt potentiale for vækst og mineralopsparing i knoglerne, som overstiger alle andre faser af livet. Et konstant tilbud til knoglerne af kalcium er afhængig af indtagelse og optagelse af kalcium. Endvidere er et højt fysisk aktivitetsniveau af stor betydning i denne fase (Ruiz et al. 1995, Lloyd et al. 2000).

### *Kliniske manifestationer*

De kliniske, biokemiske og røntgenologiske manifestationer ved rickets varierer med alder og sygdomsvarighed og –sværhedsgrad (Fomon & Ziegler 1993). Knogleforandringerne viser sig specielt dér, hvor knoglen vokser hurtigt. Vækstretardering, træthed og irritabilitet er ofte tidlige tegn. Serumkoncentrationen af basisk fosfatase er i de fleste tilfælde forhøjet ved svær D-vitaminmangel og rickets. Knogleforandringerne rammer i de første leveår specielt kranium, ribben, underarme og ankler, og der opstår breddeøgede kraniesuturer, hævede kostokondrale overgange ("Rosenkrans") og hævede håndled og ankler. Spædbørn kan ved svær sygdom have bløde kranieknogler ("craniotabes"). Tandfrembruddet er forsinket, og børnene går sent. Hos lidt større børn ses knogledeformiteter, som er mest udtalt i underekstremiteterne, bl.a. hjulbenethed (fig. 5).

Der foreligger få undersøgelser af muskelfunktionen hos børn med D-vitaminmangel, men Glerup et al. (2004) fandt i undersøgelsen af palæstinensiske børn, at 15 ud af 27 teenagere havde muskelsmerter og træthed, korreleret til lav D-vitaminstatus.

Røntgenologisk ses breddeøgede vækstzoner, demineraliserede og deformede knogler. De røntgenologiske forandringer indtræder relativt tidligt i forløbet. Knoglemineralindholdet målt ved DEXA-

scanning vil være meget nedsat. I svære tilfælde kan ses hypokalcæmiske kramper. Selv sværere knogleforandringer hos mindre børn vil kunne forsvinde ved korrekt behandling med D-vitamin, mens skeletdeformiteter hos store børn i puberteten ofte er mere permanente trods korrekt behandling.



Figur 5. Børn med udtalt raktis fra London i forrige århundrede (Holick 1998).

## ***D-vitaminmangel hos voksne***

### **D-vitamins betydning for knoglesundhed**

#### *D-vitamins betydning for forebyggelse af osteoporose*

D-vitamin har betydning for udvikling af knoglerne og disses calciumindhold gennem barndom og pubertet, og dermed også for opnåelse af det for individet højst mulige knoglemineralindhold (peak bone mass). Derudover har D-vitamin betydning for det aldersbetingede knoglemineraltab, som ses hos begge køn og det postmenopausale tab hos kvinder. Den spontane frakturforekomst hos ældre er afhængig af D-vitaminstatus og endelig er tilførsel af D-vitamin af betydning for forebyggelse af osteoporose hos ældre. Disse forhold belyses i det følgende.

#### *D-vitamins betydning for postmenopausalt og aldersbetinget knoglemineraltab*

Der sker karakteristiske ændringer i effekten af D-vitamin med stigende alder. Hvor der hos yngre er en klar sammenhæng mellem serumniveau af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  og optagelsen af calcium fra tarmen, ses hos ældre en langt fladere dosis-effekt kurve, således at ældre skal have væsentlig højere D-vitamniveau for at opnå samme calciumoptagelse (Armbrecht et al. 1989). Dette har været opfattet som en effekt af stigende alder alene, men det er påvist, at en del af disse ændringer er reversible under hormonbehandling, hvilket stemmer overens med at også tyndtarmsepitetet besidder østrogenreceptorer. Således synes de calciummetaboliske forstyrrelser, som ses hos kvinder med stigende alder, i alt fald til dels at være betinget af hormonbortfald (Heaney 2003).

### *Effekt af D-vitamin på knoglemineralindhold*

Der foreligger relativt få studier, hvor der er anvendt D-vitamin alene, i de fleste tilfælde er det effekt af calcium og D-vitamin, som er vurderet. Ser man på effekten af D-vitamin alene, er denne afhængig af, om der er anvendt 25-OHD eller 1,25(OH)<sub>2</sub>D. En metaanalyse af ændringer i knoglemineralindhold har vist, at kun hydroxyleret D-vitamin (1,25(OH)<sub>2</sub>D) i en dosis over 50 µg pr. dag giver signifikant bedre effekt end placebo (Papadimitropoulos et al. 2002).

### **D-vitamins betydning for muskelvæv**

Den biologiske effekt af D-vitamin på tværstribet muskulatur er nu delvis kendt: Der er fundet D-vitamin receptorer (VDR) i cellekernerne i forstadier til muskelceller (myoblaster) (Simpson et al. 1985) og i klonede humane skeletale muskelceller (Costa et al. 1986). Receptorerne fremmer D-vitamin dirigeret proteinsyntese ved transskription. Herved stimulerer D-vitamin bl.a. muskelcellernes optagelse af uorganisk fosfat, der anvendes til dannelse af energirige fosfatforbindelser, fx ATP og kreatinin fosfat, der er nødvendige for cellernes kontraktilitet (Rodman & Baker 1978, Poin-ton et al. 1979, Bellido et al. 1991). Der er desuden påvist flere ikke-genomiske effekter koblet til fordelingen og regulationen af intracellulært calcium gennem membranlokaliserede VDR (Boland et al. 1983).

Mangel på aktivt D-vitamin fører til forringet muskelfunktion og muskelsvaghed, som er reversibel ved tilførsel af D-vitamin (Glerup 1999). En reduceret muskelfunktion spiller potentielt uheldigt sammen med de knoglemæssige konsekvenser af D-vitaminmangel, idet det kan medføre øget faldtendens hos gruppen af ældre personer med i forvejen øget risiko for frakturer (Stein et al. 1999, Bischoff et al. 2000, Pfeifer et al. 2001).

Tilstedeværelse af VDR er også påvist i hjertemuskelceller. Nyere forskning tyder på, at 1,25(OH)<sub>2</sub>D spiller en rolle for vedligeholdelse af hjertepumpefunktion (Simpson & Weishaar 1988), og patienter med hjerteinsufficiens har lave plasmaniveauer af 25-OHD og 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Zittermann et al. 2003).

Herudover har PTH en direkte effekt på muskulaturen. Der er holdepunkter for, at PTH øger den muskulære proteinnedbrydning, nedsætter mængden af type II muskelfibre, reducerer mængden af intracellulære energirige fosfatforbindelser og nedsætter mitokondriernes iltoptagelse (Garber 1983). Den nedsatte muskelkraft ved D-vitaminmangel kan således til dels være betinget af en sekundær hyperparathyroidisme (Joborn et al. 1989, Stein et al. 1999).

### **D-vitamins betydning for andre symptomer fra muskler og skelet**

Der er indikationer på, at D-vitaminmangel kan have betydning for en række symptomer i muskler og skelet. Der har dog foreløbig kun været få og mangelfulde undersøgelser inden for dette område. Således er det i en tværsnitsundersøgelse af 150 patienter med vedvarende, uspecifikke muskuloskeletale smerter fundet, at 93% havde 25-OHD < 50 nmol/l og 28% havde 25-OHD < 20 nmol/l (Plotnikoff & Quigley 2003). Det er endvidere fundet, at forekomsten af D-vitaminmangel er over 40% hos fibromyalgipatienter (Al-Allaf et al. 2003).

I en Saudi-arabisk population bestående af 360 patienter med kroniske lændesmerter blev fundet, at symptomerne forsvandt hos 95% af deltagerne og hos alle med D-vitaminmangel efter dagligt tilskud med en høj mængde (5000 IE) cholecalciferol gennem 3 måneder (Al Fajad & Al Mutairi 2003). Desværre havde studiet ingen kontrolgruppe.

## **D-vitamins betydning for fald- og frakturrisiko**

### *Faldrisiko*

En udenlandsk undersøgelse har vist, at hver tredje hjemmeboende person over 65 år årligt oplever mindst én faldepisode, hvilket medfører frakturer i 6% af tilfældene (Tinetti et al. 1988). En anden undersøgelse fandt, at 1% af faldene blandt ældre medførte hoftebrud (Gryfe et al. 1977). En nyere dansk undersøgelse (Larsen 2002) blandt ældre over 65 år i Randers viste, at ialt 2770 personer over en treårig periode henvendte sig til skadestuen pga. alvorlige fald. Der fandtes en årlig gennemsnitlig faldhyppighed på 75 pr. 1000 hos kvinder og 46 pr. 1000 hos mænd. Antallet af fald steg med alderen til 152 fald pr. 1000 pr. år hos kvinder over 95 år og 106 fald pr. 1000 pr. år hos mænd over 95 år. De 2770 fald medførte i alt 1084 osteoporotiske frakturer.

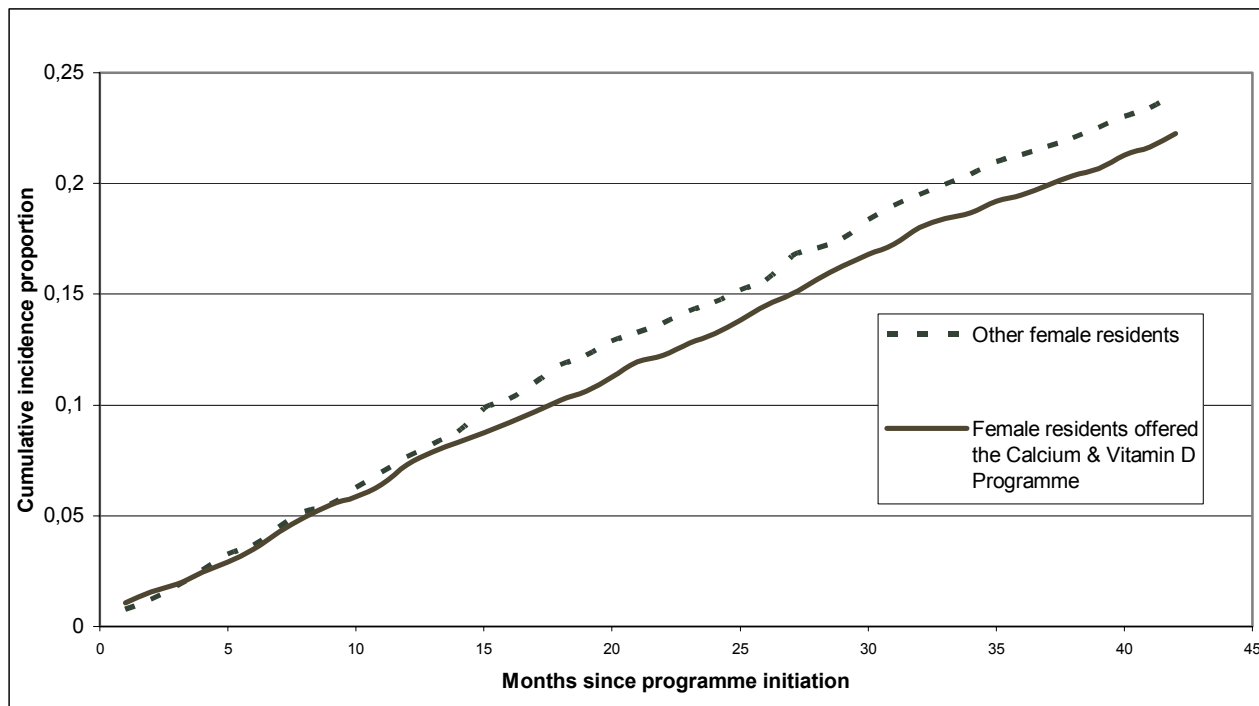
Osteoporotiske patienter er bl.a. karakteriseret ved nedsat muskelmasse og muskelstyrke, således at tabet af knogle- og muskelvæv er sammenfaldende (Saville 1965, Bischoff et al. 2000). Herudover kan ældre med et lavt indtag af kalcium og D-vitamin, en nedsat produktion af D-vitamin i huden og/eller en nedsat produktion i nyrerne af calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) være særligt udsat for fald pga. proksimal myopati betinget af D-vitaminmangel og sekundær hyperparathyreoidisme (Chapuy et al. 1983, Bischoff et al. 2000, Lips 2001). Flere studier har vist en sammenhæng mellem D-vitaminstatus og muskelfunktionen hos ældre, hos kvinder med postmenopausal osteoporose og hos mørklødede indvandrere med D-vitaminmangel (Stein et al. 1999, Bischoff et al. 2000, Glerup et al. 2000a, Pfeifer et al. 2001). Enkelte studier har dokumenteret en øget tendens til svajen med risiko for fald hos ældre med D-vitaminmangel (Pfeifer et al. 2001). En tværsnitsundersøgelse (Stein et al. 1999) har vist, at risikoen for at falde afhænger af D-vitaminstatus og graden af sekundær hyperparathyreoidisme hos ældre ambulante australske plejehjemsbeboere. Behandling med 1-alfa hydroxylerede D-vitaminer og kalcium bedrede osteoporoserelateret myopati i et studie (Sørensen et al. 1979) men ikke i et andet (Grady et al. 1991).

### *Effekten af D-vitamintilskud på faldrisiko*

I en dobbeltblind randomiseret undersøgelse (Bischoff et al. 2003) blev 122 ældre kvinder (85,3 (63-96) år) i en geriatrisk langtidsafdeling tildelt 1200 mg kalcium + 800 IE (20 µg) cholecalciferol dagligt (n=62) eller 1200 mg kalcium dagligt (n= 60) og fulgt over en periode på 12 uger. Antallet af fald blev registreret af plejepersonalet. En "intention to treat" analyse viste at kalcium med D-vitamin reducerede faldrisikoen med 49% (95% KI 14-71%,  $p < 0,01$ ) i forhold til kalcium uden D-vitamin. Individuer med gentagne fald havde mest effekt af behandlingen. Plasma 25-OHD steg 71% ( $p < 0,0001$ ) og plasma PTH faldt 29% ( $p=0.002$ ) i gruppen, der fik D-vitamin. Den muskuloskeletale funktion bedredes desuden betydeligt i gruppen, der fik D-vitamin ( $p<0,01$ ).

I en faktoriel, cluster-randomiseret, pragmatisk interventionsundersøgelse (Larsen 2002) blev 9605 hjemmeboende danskere i Randers over 65 år tildelt a) 1000 mg kalcium + 400 IE (10 µg) D-vitamin, b) hjemmebesøg for at forebygge fald, c) begge interventioner eller d) ingen interventi-

on. Begge interventionsprogrammer inkluderede revision af medicin. I alt fik 4957 personer tilbudt kalcium og D-vitamin, mens 5063 ikke fik dette tilbud. Den aktive deltagelse var 50,3% i kalcium- og D-vitamingruppen og 46,4% i den anden gruppe. En "intention to prevent" analyse viste, at tilbuddet om kalcium og D-vitamin reducerede faldrisikoen med 10% hos kvinderne, der havde den højeste faldrisiko.



Figur 6. Effekt af tilbud om 400 IE D-vitamin og 1000 mg kalcium dagligt til 5771 hjemmeboende kvinder over 65 år på forekomst af alvorlige fald, der medfører hospitalskontakt. Randers 1995-98. "Intention to prevent" analyse (52% deltagelse) (Larsen 2002).

### Konklusion

Et oralt supplement på 800 IE (20 µg) D-vitamin (cholecalciferol) pr. dag reducerer faldrisikoen hos ældre i geriatrisk langtidssafdeling, der samtidig får kalciumtilskud, og et supplement på 400 IE (10 µg) D-vitamin (cholecalciferol) pr. dag i forbindelse med 1000 mg kalcium reducerer faldrisikoen hos ældre hjemmeboende danske kvinder. Der er god biologisk baggrund for at effekten skyldes en effekt på muskelfunktionen.

### Frakturrisiko

Udover effekten på faldrisiko udøver D-vitamin velkendte effekter på mineralhomeostasen hovedsagelig gennem virkninger på tarm, nyrer og skelet. Kalciumabsorption i tarmen stimuleres hvorved knoglemassen bevares (Norman 1990). I tværsnitsundersøgelser falder knoglemineraltætheden i hofte-regionen ved plasma 25-OHD værdier under 30 nmol/l (Ooms et al. 1995). Effekten af D-vitamintilskud er reversibel og er helt forsvundet 2 år efter ophør med D-vitamintilskud (Dawson-Hughes et al. 2000). Et tilstrækkeligt kalciumindtag synes også at beskytte mod lav knoglemasse, der er relateret til øget risiko for knoglebrud (Cummings 1990). D-vitamin- og kalciummangel med-

fører typisk sekundær hyperparathyreoidisme (Lips 2001), der øger knogleomsætningen og dermed knogletabet og risikoen for lavenergifrakturer (type 2 osteoporose) (Sahota et al. 1999). Plasma 25-OHD svinger med årstiderne hos midaldrende og ældre med lavere værdier om vinteren og forsommeren, hvor PTH er højest (Krall et al. 1989, Lips et al. 1983, Chapuy et al. 1996, Pedersen 2001, Rucker et al. 2002), men betydningen af disse svingninger på frakturrisiko er ikke kendt. Adskillige studier har demonstreret moderat til svær D-vitaminmangel hos mange patienter med hoftefrakturer (Lund et al. 1982, Lips et al. 1987, Cooper et al. 1989, Boonen et al. 1997).

Selv om lettere D-vitaminmangel er symptomløs på kort sigt, er det vigtigt at søge denne identificeret og korrigeret, idet de knoglemetaboliske konsekvenser på længere sigt er nedsat knoglekvalitet og dermed øget risiko for lavenergifrakturer.

#### *Effekten af D-vitamintilskud på frakturrisiko*

I overensstemmelse med ovenstående er det i flere undersøgelser vist, at tilførsel af D-vitamin nedsætter frakturrisikoen. Heikinheimo et al. (1992) fandt i et quasi-randomiseret åbent studie, at injektion af 150.000-300.000 IE D-vitamin i begyndelsen af vinteren til ældre i Finland reducerede risikoen for perifere frakturer med 20-30 %. Chapuy et al. (1992) fandt i et randomiseret dobbeltblindt studie at 800 IE (20 µg) D-vitamin pr. dag kombineret med 1200 mg kalcium efter 18 mdr. reducerede risikoen for hoftefrakturer med 26% (RR = 0,74; 95% KI 0,56-0,97) og risikoen for perifere frakturer med 25% (RR = 0,75; 95% KI 0,62-0,91) hos ældre oppegående plejehjemsbeboere. Efter 3 års behandling var effekten på hoftebrud (RR = 0,74; 95% KI 0,60-0,91) og på alle non-vertebrale brud (RR = 0,79; 95% KI 0,69-0,92) uændret (Chapuy et al. 1994). Faldforekomst blev ikke registreret.

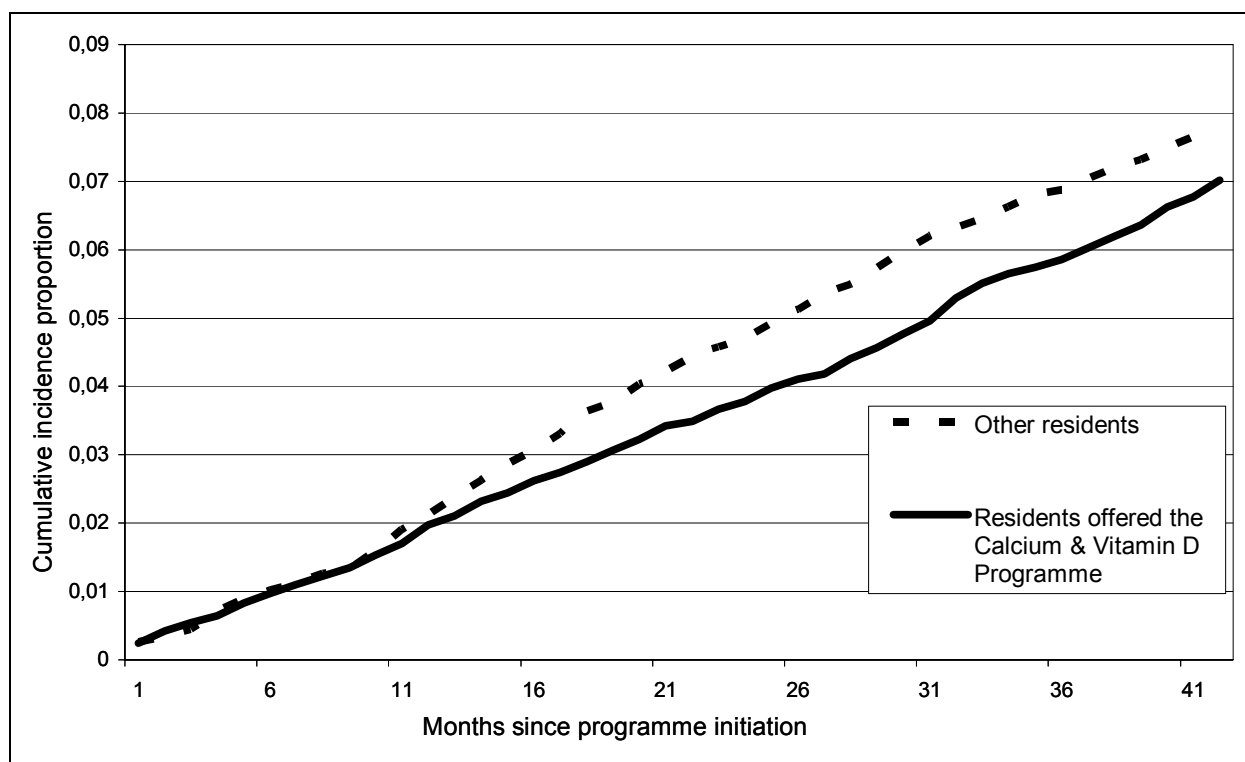
Gillespie et al. (2003) konkluderede i en Cochrane metaanalyse, at administration af vitamin D<sub>3</sub> alene uden tilskud af kalcium ikke var associeret med nedsat risiko for hoftefraktur (RR = 1,20; 95% KI 0,83-1,72) eller for andre non-vertebrale frakturer. Denne konklusion var dog baseret på et enkelt studie (Lips et al. 1996) omfattende 2564 individer fulgt i 3 år, hvor D-vitamingruppen fik 10 µg pr. dag. Derimod fandt Gillespie et al. (2003) at behandling med vitamin D<sub>3</sub> sammen med kalcium til ældre svagelige individer på plejehjem eller andre beskyttede opholdssteder reducerede risikoen for hoftefrakturer (RR = 0,74; 95% KI 0,60-0,91). Denne konklusion var baseret på to studier (Chapuy et al. 1992, Dawson-Hughes et al. 1997). Hos raske yngre ambulante patienter var effekten på hoftefrakturer uafklaret (RR = 0,36; 95% KI 0,01-8,78) pga. det lave antal frakturer. Der var imidlertid en signifikant effekt på alle non-vertebrale frakturer i denne gruppe (RR = 0,46; 95% KI 0,23-0,90).

#### *Nyere undersøgelser af effekten af D-vitamintilskud på frakturrisiko*

I en randomiseret dobbeltblind 2-årig multicenterundersøgelse (Chapuy et al. 2002) blev 583 oppegående plejehjemsbeboere randomiseret til 800 IE (20 µg) vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) + 1200 mg kalcium pr. dag (n = 393) eller placebo (n = 194). Den aktive behandling reducerede risikoen for hoftefrakturer med 41%, hvilket svarer til tidligere fund. Resultatet var ikke signifikant (RR = 0,59; 95% KI 0,33-1,04) på grund af det lave antal deltagere i studiet.

I en norsk dobbeltblind randomiseret undersøgelse fik plejehjemsbeboere enten levertran indeholdende 10 µg D-vitamin dagligt eller levertran, hvor D-vitamin var fjernet (Meyer et al. 2002). I de 2 år undersøgelsen varede, var der 47 hoftebrud i kontrolgruppen og 50 i D-vitamingruppen. Tilsvarende var 76 non-vertebrale brud i kontrolgruppen og 69 i D-vitamingruppen. Der var ikke signifikant forskel i forekomsten af brud mellem de to grupper.

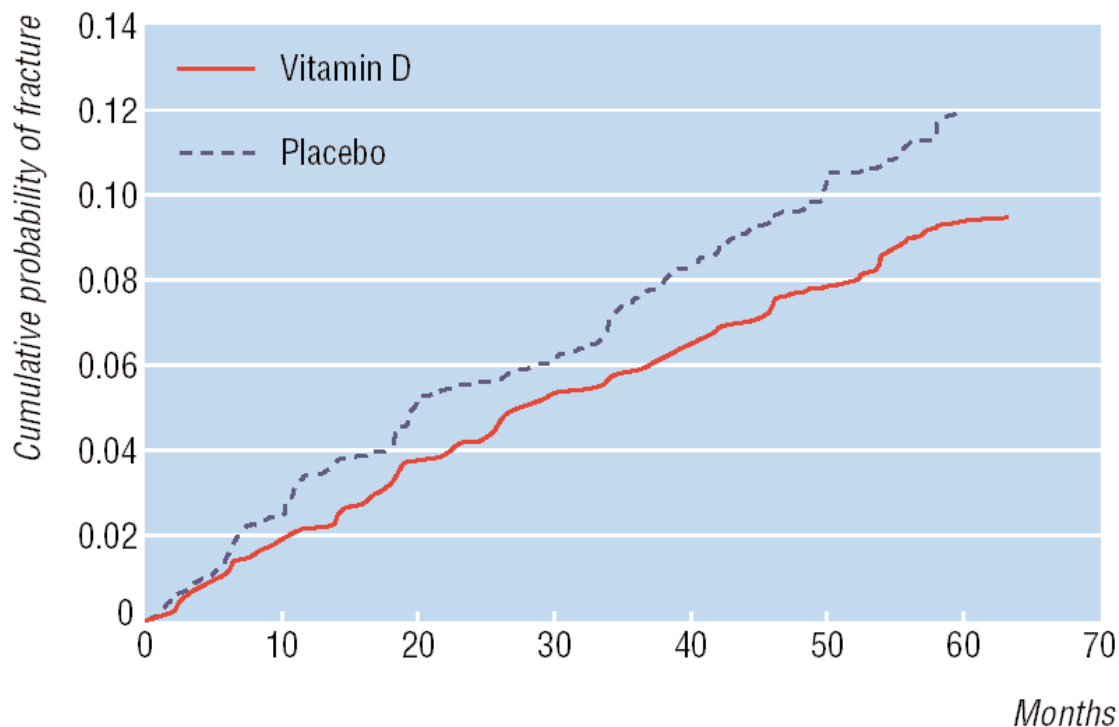
I en faktoriel, cluster-randomiseret, pragmatisk interventionsundersøgelse (Larsen 2002) blev 9605 hjemmeboende danskere over 65 år i Randers tildelt a) 1000 mg kalcium + 400 IE (10 µg) D-vitamin, b) hjemmebesøg for at forebygge fald, c) begge interventioner eller d) ingen intervention. Begge interventionsprogrammer inkluderede revision af medicin. I alt fik 4957 personer tilbudt kalcium og vitamin D, mens 5063 ikke fik dette tilbud. Den aktive deltagelse var 50,3% i kalcium- og D-vitamingruppen og 46,4% i den anden gruppe. 656 individer oplevede en osteoporotisk fraktur, der medførte henvendelse til hospital. En "intention to prevent" analyse viste, at tilbuddet om kalcium og D-vitamin reducerede frakturrisikoen med 20% ( $p < 0,025$ ) samlet hos begge køn (fig. 7). Reduktionen var også signifikant hos kvinder alene ( $p < 0,01$ ).



Figur 7. Effekt af tilbud om 400 IE D-vitamin og 1000 mg kalcium dagligt til 9505 hjemmeboende ældre over 65 år på forekomst af osteoporotiske frakturer. Randers 1995-98. "Intention to prevent" analyse (Larsen 2002).

En randomiseret dobbeltblind 5-årig engelsk undersøgelse (Trivedi et al. 2003) sammenlignede 100.000 IE oral D-vitamin (cholecalciferol) givet hver 4. måned (svarende til godt 800 IE (20 µg) pr. dag) med identisk udseende placebo. Der blev inkluderet 2689 hjemmeboende individer (2037 mænd og 649 kvinder) mellem 65 og 85 år i studiet. Efter 5 år havde 268 individer frakturer, hvoraf

147 havde typiske osteoporotiske frakturer. Den relative risiko hos de D-vitaminbehandlede var 0,78 (95% KI 0,61-0,99,  $p = 0.04$ ) for alle frakturer og 0,67 (0,48-0,93,  $p < 0.02$ ) for osteoporotiske frakturer. Der var ingen signifikant forskel i mortaliteten mellem grupperne (RR = 0,88; 95% KI 0,74-1,06) (fig. 8).



Figur 8. Forekomst af frakturer i randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 100.000 IE D-vitamin hver 4. måned ( $n=1345$ ) sammenlignet med placebo ( $n=1341$ ) (Trivedi et al. 2003).

I en ny stor undersøgelse fra England (Smith et al 2004) blev ikke fundet nogen effekt på frakturforekomsten af årlige injektioner med 300.000 IE vitamin D til hjemmeboende ældre over 75 år.

#### Konklusion

Et tilskud på 400-800 IE (10-20  $\mu\text{g}$ ) D-vitamin kombineret med et kalciumtilskud på 1000-1200 mg pr. dag reducerer forekomsten af osteoporotiske frakturer med 20-30% hos ældre hjemmeboende over 65 år samt hos plejehjemsbeboere. Tilskud svarende til 800 IE (20  $\mu\text{g}$ ) D-vitamin pr. dag, uden kalciumtilskud, har vist en tilsvarende effekt på forekomsten af frakturer hos hjemmeboende ældre mellem 65 og 85 år.



## Andre virkninger af D-vitamin

Ud over den velkendte virkning af D-vitamin på kalciumstofskefte, knoglevæv og muskulatur, er der påvist en lang række andre effekter af D-vitamin.

### D-vitaminmetabolisme

D-vitamin er oprindeligt rubriceret som et vitamin, men besidder alle karakteristika for et hormon og betragtes nu også som sådan: Aktivt D-vitamin kan syntetiseres fuldt ud *in vivo*, og under forudsætning af tilstrækkelig UV-betråling er oral tilførsel ikke påkrævet. Derudover har D-vitamin en specifik receptor, gennem hvilken de fleste af hormonets virkninger udspilles.

D-vitaminfamilien har to 2 grene, ergocalciferol ( $D_2$ ) og cholecalciferol ( $D_3$ ). Ergocalciferol er planteverdens D-vitamin, mens cholecalciferol dannes i dyr. Mange mener, at  $D_2$  og  $D_3$  er metabolisk set lige aktive hos mennesket, og det er derfor ikke afgørende, om tilført D-vitamin stammer fra dyre- eller planteverdenen. Da hovedparten af D-vitamin syntetiseres i huden på det enkelte individ, er det i de fleste tilfælde dog overvejende  $D_3$  som cirkulerer og er metabolisk aktivt. Der findes både kosttilskud med  $D_2$  og  $D_3$  på markedet, men efterhånden er kosttilskud med  $D_3$  det mest almindelige.

Der findes en række aktive D-vitaminmetabolitter, men den væsentligste synes at være  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D ( $1,25(OH)_2D$ ). Forstadiet til denne aktive form af D-vitamin dannes i huden ved solbestråling, aktiveringen sker i henholdsvis lever og nyrer. Specielt aktiveringen i nyrerne har en begrænset kapacitet, hvorfor patienter med nedsat nyrefunktion ofte helt eller delvis mangler aktiveret  $1,25(OH)_2D$ .

Det er påvist at D-vitamin og D-vitaminlignende forbindelser (analoger) indvirker på de cellulære mekanismer på 2 forskellige måder, dels via cellens gener og proteinsyntese (genom effekt), dels direkte via ændringer i intra- og ekstracellulære kalciumkoncentrationer (non-genom effekt).

#### *D-vitamins genom effekt*

D-vitamin udøver en lang række af sine effekter via en specifik receptor (VDR), som er lokaliseret i cellekernen (Holick 2003). Det aktiverede VDR-receptor kompleks bindes til et specifikt respons-element, som er lokaliseret i promotorregionen af bestemte gener. Dermed er D-vitamin i stand til specifikt at stimulere cellens proteinsyntese i overensstemmelse med den pågældende celledes funktion.

En anden type D-vitaminreceptor er lokaliseret i cellemembranen og udøver gen-transkription udenom VDR-responselementet.

#### *Direkte (non-genom) effekt af D-vitamin*

Udover den indirekte (genom) effekt udøver  $1,25(OH)_2D$  en direkte effekt på transporten af kalcium ind i cellerne. Denne effekt kan også udøves af analoger til D-vitamin, men disse har stort set ingen indvirkning på VDR-receptor komplekset (Christakos et al. 2003).

Det er påvist at VDR er tilstede i en lang række celler, som ikke direkte har relation til kalciumomsætning eller knogler (Holick 2003). Nedenfor ses en oversigt over celler, væv og organer, hvor VDR er tilstede. Udover disse effekter kan ikke-genom effekter, som alle medieres via kalcium-ion som sekundær messenger, påvises i såvel hjerte- som skeletmuskulatur.

Celler, væv og organer, hvor VDR er tilstede og hvor effekt af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kan påvises:

Hypofyse	Bugspytkirtel
Kønskirtler	Bryst
Moderkage	Blærehalskirtel
Hud og underhud	Melanocytter
Skeletmuskulatur	Monocytter
Hårfolikler	Lymfocytter
Mavesæk	Brisselen
Tyndtarm	Skeletmuskulatur
Tyktarm	Hjertemuskulatur

Ref.: Segært & Bouillon 1998

### Effekt på kræftceller samt på forekomst og dødelighed af kræft

Brystkræft (*C. mammae*), tyktarmskræft (*C. coli*) og blærehalskirtelkræft (*C. prostatae*) er blandt de hyppigst forekommende kræftformer i den vestlige verden. Det er påvist at en række kræftceller (bl.a. fra mamma-, colon-, og prostatakræft samt fra leukæmiske celler) udtrykker VDR (Holick 2003), og at tilførsel af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  hæmmer celledeling og i visse tilfælde uddifferentierer de umodne maligne celler til normale celler. Endvidere stimuleres apoptose af kræftceller, førende til øget celledød af de maligne celler (Krishnan et al. 2003, Zittermann 2003).

Økologiske-epidemiologiske undersøgelser viser, at forekomst af en række kræftsygdomme aftager jo nærmere man kommer til ækvator, og jo større intensitet af UV-B bestråling man udsættes for (Garland et al. 1990, Lipkin et al. 1991, Hanchette & Schwartz 1992, Garland et al. 1999, Freedman et al. 2001, Grant 2002a, 2002b), foreneligt med en beskyttende effekt af D-vitamin som følge af UV-B bestråling. Grant (2002a) fandt således i en stor økologisk under-søgelse en betydelig præmatur mortalitet (for tidlig død) hos hvide amerikanere (anslået til 157.000 pr. år) betinget af insufficient UV-B bestråling. Dødeligheden skyldtes en øget forekomst af ondartede sygdomme (brystkræft, tyktarms- og endetarmskræft, prostatakræft, spiserørskræft, mavekræft, nyrekræft, blærekræft, kræft i æggestokke og lymfeknudekræft). De tre hyppigste kræftformer omtales nærmere.

#### *Tyktarmskræft (coloncancer)*

Økologiske studier tyder på at D-vitaminmangel kan være en medvirkende årsag til tyktarmskræft (Lipkin et al. 1991, Garland et al. 1999, Grant 2002a). En kohorteundersøgelse, som løb over 19 år og omfattede 1954 mænd, fandt, at et indtag af D-vitamin i kosten på mere end  $3,75 \mu\text{g}/\text{dag}$  reducerede risikoen for tyktarmskræft med mere end 50% (Garland et al. 1991). I et nested case-kontrolstudie baseret på en kohorte på 25.600 personer fandtes desuden en betydelig nedsat forekomst af tyktarmskræft ved plasma 25-OHD koncentrationer  $> 65 \text{ nmol/l}$  (Garland et al. 1991). Dyrkede transformererede tyktarmsceller kan omdanne 25-OHD til  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (Cross et al. 1997),

og der synes at være 1-alfahydroxylaseaktivitet i såvel normalt som i kræftramte tarmvæv (Tangpricha et al. 2001). Ondartet tarmvæv indeholder imidlertid højere koncentrationer af 1-alfahydroxylase mRNA end normalt tyktarmsvæv. Denne øgede koncentration kan tolkes som tegn på øget nedbrydning af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , en ineffektiv produktion af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , eller en øget resistens for metabolitten. Hos patienter med risiko for tyktarmskræft nedsætter højere værdier af 25-OHD delingen af slimhindeceller fra tyktarmen (Holt et al. 2000).

#### *Blærehalskirtelkræft (prostatacancer)*

Epidemiologiske og økologiske studier tyder på, at D-vitaminmangel kan være en medvirkende årsag til blærehalskirtelkræft (Schwartz & Hulka 1990, Kafader 1997, Ahonen et al. 2000, Grant 2002a). I et nested case-kontrol studie fra Finland omfattende 149 patienter med blærehalskirtelkræft og 4 gange så mange kontroller fandtes 70% øget risiko for blærehalskirtelkræft ved plasma 25-OHD under medianværdien (Ahonen et al. 2000). For yngre mænd var risikoen øget med 250%. Lav plasma 25-OHD var desuden forbundet med en øget tendens til spredning (metastasering) af svulsten. Dyrkede normale og ondartede prostataceller udtrykker 1-alfahydroxylaseaktivitet, der muliggør lokal dannelse af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (Schwartz et al. 1998, Whitlatch et al. 2002, Chen et al. 2003). Aktiviteten er imidlertid lavere i de ondartede celler end i de normale tydende på en defekt syntese af aktivt D-vitamin i disse celler. Det er vist, at både 25-OHD og den aktive form af D-vitamin ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) hæmmer delingen og væksten af blærehalskirtelkræftceller (Schwartz et al. 1998, Baretto et al. 2000, Peehl et al. 2003).

#### *Brystkræft (mammaecancer)*

Epidemiologiske og økologiske studier tyder på, at D-vitaminmangel kan være en medvirkende årsag til brystkræft (Gorham et al. 1990, Grant 2002a, 2002b, Shin et al. 2002). I et kohortestudie omfattende 5009 hvide kvinder kunne fra 1971 til 1992 identificeres 190 med nyopstået brystkræft (John et al. 1999). Flere mål for øget solexponering og D-vitaminindtag fra kosten var associeret til mellem 33 og 15% reduktion i risikoen for brystkræft. Effekten var størst i områder med høj solexponering. Brystvæv udtrykker VDR hvor en af funktionerne kan være at modvirke celledeling pga. påvirkning af kvindeligt kønshormon (østrogen) samt at vedligeholde de færdigudviklede celler (differentieringen) (Welsh et al. 2003). Aktivt D-vitamin ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) øger således differentieringen af humane brystkræftceller (Koga et al. 1988, Frappart et al. 1989). Prækliniske studier tyder på, at D-vitaminerivater kan reducere udviklingen af brystkræft i dyr, og humane data tyder på, at både D-vitaminstatus og genetiske variationer i VDR kan påvirke risikoen for udvikling af brystkræft (Welsh et al. 2003). Den beskyttende effekt på dødelighed af brystkræft er knyttet til såvel ultraviolet bestråling som indtagelse af fisk (Grant 2002b). Dog er der også undersøgelser, der trækker den anden vej. I en dansk undersøgelse blev således fundet en positiv sammenhæng mellem fiskeindtagelsen og risikoen for den type brystkræft, der er østrogen-receptor positiv (Stripp et al. 2003).

#### *Andre kræftformer*

I dyreeksperimentelle modeller har overlevelsen af bl.a. leukæmiske mus kunne forlænges ved behandling med  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Den potentielle anvendelse af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  til behandling af maligne tilstande vanskeliggøres dog af de kalciummetaboliske effekter, som indebærer at høje doser af D-vitamin fører til svær hyperkalkæmi. Muligvis vil andre metabolitter end  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  have samme

virkning på maligne celler uden at føre til hyperkalkæmi. Dette er et område, som er under intens udforskning (Pinette et al. 2003).

Der gennemføres aktuelt lovende fase III studier med forskellige D-vitaminanaloger for at reducere morbiditet og mortalitet ved forskellige kræftformer (Guyton et al. 2003).

### **Effekt på immunsystem, infektionstendens og autoimmune sygdomme**

Aktiverede makrofager danner  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , og en række af immunsystemets celler udtrykker D-vitaminreceptorer (Zittermann 2003, Hayes et al. 2003). D-vitamin inducerer tilsyneladende differentieringen af monocytter til makrofager og virker immunsupprimerende på lymfocytter og reducerer proliferation og aktivering af T- og B-lymfocytter. Dette antyder, at  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kan påvirke immunfunktionen enten gennem det endokrine D-vitaminsystem (samspelet mellem kal-cium, PTH og D-vitaminaktivering) eller gennem supplerende autokrine og parakrine processer (Hayes et al. 2003). Der er således voksende evidens for, at D-vitamin spiller en rolle for bekæmpelse af kroniske infektioner (fx mycobacter infektioner) og etablering og vedligeholdelse af immunologisk egen-tolerance (Hayes et al. 2003). Studier i dyremodeller for multipel sklerose (Cantorna et al. 1996), insulin-afhængig (type I) sukkersyge (Casteels et al. 1998, Mathieu et al. 1999), kroniske inflammatoriske tarmsygdomme og transplantation (Gregori et al. 2001, Froicu et al. 2003, Zittermann 2003) understøtter en model, hvor aktivt D-vitamin øger funktionen af suppressor T-celler, der vedligeholder tolerancen for organspecifikke autoantigener. Dermed kan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  potentielt have effekt på udviklingen af autoimmune tilstande som fx reumatoid arthritis, inflammatoriske tarmsygdomme og type-1 diabetes samt multipel sclerose (Hayes et al. 1997).

#### *Infektionssygdomme*

Det er kendt specielt fra udviklingslandene, at D-vitaminmangel indebærer en øget infektionsrisiko for specielt øvre luftvejsinfektioner og lungebetændelse (Lawson et al. 1987, Muhe et al. 1997), og at behandling med D-vitamin (150 µg/uge) og calcium drastisk reducerer denne tendens (Rehman 1994). Tuberkulose forekommer desuden hyppigst ved lave plasma 25-OHD værdier (Davies et al. 1988, Chan 2000). Herudover er det for nylig vist, at VDR genotypen påvirker forekomsten af tuberkulose (Wilkinson et al. 2000). Reaktiveringen af tuberkulose hos mørklødede indvandrere til Nordeuropa kan være betinget af udvikling af D-vitaminmangel (Zittermann 2003).

#### *Type 1 diabetes (insulinkrævende sukkersyge)*

Nøjagtigt hvad der forårsager destruktions af de insulinsecernerende β-celler i bugspytkirtlen er ikke kendt, men immunologiske processer er muligvis involverede (Bach 1994). Hos dyr synes D-vitamin tilskud at forebygge udviklingen af type I diabetes. Humane studier har desuden vist en sammenhæng mellem D-vitamin fra kosten eller et D-vitamin tilskud og forekomsten af diabetes i barndommen. En stor finsk fødselskohorteundersøgelse omfattende 12.055 gravide kvinder viste således, at et regelmæssigt D-vitamin tilskud (2000 IE dagligt) til børnene det første leveår var forbundet med en 88% nedsat risiko for diabetes i de næste 30 år sammenlignet med dem, der ikke tog tilskud, og en 72% nedsat risiko i forhold til dem der tog tilskuddet uregelmæssigt (Hyppönen et al. 2001). Et multinationalt europæisk case-control studie omfattende 820 patienter og 2335 kontroller viste, at et D-vitamin tilskud i den tidlige barndom var ledsaget af 23% nedsættelse af risikoen for type 1 diabetes. Reduktionen var mest udtalt (53%) i alderen 10 og 14 år (The EURODIAB

substudy 2 study group 1999). I et norsk case-control studie omfattende 85 tilfælde af type 1 diabetes og 1071 kontroller fandtes, at moderens brug af torskelertran under graviditeten reducerede risikoen for diabetes hos barnet med 70% (Stene et al. 2000). I et efterfølgende studie omfattende 545 tilfælde af type 1 diabetes og 1668 kontroller fandtes, at brug af torskelertran i det første leveår var associeret med 26% nedsat risiko for type 1 diabetes (Stene & Joner 2003).

#### *Inflammatoriske tarmsygdomme*

Den geografiske fordeling af inflammatoriske tarmsygdomme i USA tyder på, at incidensen stiger med aftagende tilbud af D-vitamin (Podolsky 1991, Sonnenberg et al. 1991). Plasma 25-OHD er nedsat hos patienter med Mb Crohn og colitis ulcerosa (Jahnsen et al. 2002), også selv om sygdommen er nylig konstateret (Lamb et al. 2002). I dyremodeller (IL-10 knock out mus), der spontant udvikler symptomer på inflammatorisk tarmsygdom (Cantorna et al. 2000) udvikles disse symptomer langt hurtigere hos D-vitamin insufficiante dyr end hos D-vitamin sufficiante dyr og tilskud af D-vitamin eller 1,25(OH)<sub>2</sub>D reducerede symptomerne.

#### *Dissemineret sklerose*

Den sygdomsfremkaldende demyelinering af centralnervesystemet forårsages formentlig af en T-celle medieret autoimmun proces, der fremmes af arvelige forhold og virusinfektioner. Prævalensen af dissemineret sklerose er næsten nul ved ækvator men stærkt øget ved mere nordlige breddegrader undtagen Grønland og vestkysten af Norge hvor indtagelsen af D-vitamin fra animalske produkter er høj (Schwartz 1992, Hayes et al. 1997). Disse økologiske undersøgelser tyder på, at D-vitaminmangel udgør en patogenetisk faktor for dissemineret sklerose. Vitamin D insufficiens (plasma 25OHD < 50 nmol/l) er fundet hos 77% af patienterne med dissemineret sklerose (Nieves et al. 1994). Et dagligt tilskud på 1,25 µg 1,25(OH)<sub>2</sub>D kombineret med 16 mg kalcium og 10 mg magnesium pr. kg legemsvægt i 1-2 år kan reducere risikoen for tilbagefald hos patienter med dissemineret sklerose (Goldberg et al. 1986).

#### *Iskæmisk kardiovaskulær sygdom*

Epidemiologiske studier tyder på en invers korrelation mellem plasma 25-OHD og forekomsten af akut myokardieinfarkt (AMI) (Scragg et al. 1990). I England er en øget kardiovaskulær morbiditet associeret til lave 25-OHD koncentrationer i vinterhalvåret (Douglas et al. 1991, Hegarty et al. 1994). Arteriosklerose er en multifaktoriel sygdom der muligvis delvis er associeret til en kronisk inflammatorisk proces (Mendall et al. 1997, van Lente 2000) bl.a. omfattende IL-6 og TNF-α. 1,25(OH)<sub>2</sub>D kan dosisafhængigt reducere sekretionen af IL-6 og TNF-α i dyrestudier (Müller et al. 1992) og hos mennesker er TNF-α omvendt korreleret til plasma 25-OHD (Zittermann et al. 2003).

#### *Essentiel hypertension*

Ved essentiel hypertension forekommer karakteristiske ændringer i kalciumstofskiftet med nedsat optagelse af kalcium fra kosten, øget udskillelse i nyrerne, lavere plasmakoncentrationer og øgede intracellulære koncentrationer (McCarron et al. 1987, Strazzullo 1991, MacGregor & Cappuccio 1993). Disse ændringer er afhængige af bl.a. intracellulær adenylyl cyclase, der påvirkes af 1,25(OH)<sub>2</sub>D (McCarron et al. 1987, Nemere et al. 1993). Diastolisk blodtryk er desuden fundet svagt omvendt korreleret til plasma 25-OHD (Scragg et al. 1992). Et dagligt tilskud af 5 µg D-vitamin har ingen effekt på blodtryk hos normotensive personer (Pan et al. 1993, Scragg et al.

1995), men adskillige undersøgelser har vist en blodtrykssænkende effekt af 0,75-1 µg 1,25(OH)<sub>2</sub>D eller UVB (men ikke UVA) hos hypertensive patienter (Lind et al. 1987, 1988, Krause et al. 1998).

#### *Effekt på hud*

Der ses uddifferentierende og antiproliferative effekter af 1,25(OH)<sub>2</sub>D på en række af hudens elementer. Dette har kunnet udnyttes i behandlingen af psoriasis og sclerodermi (Reichrath et al. 1997, Nagpal et al. 2001, Pinette et al. 2003). Disse effekter synes at være afhængige af tilstedeværelse af VDR, idet hudforandringer og hårtab hos patienter med D-vitaminresistent rickets ikke på samme måde responderer på tilførsel af D-vitamin (Lieberman et al. 1980).

## Sundhedsmæssige konsekvenser ved for højt D-vitaminindtag

### *Hypervitaminose og hyperkalkæmi*

For store D-vitaminer kan give hypervitaminose D, hvilket resulterer i hyperkalkæmi. De toksiske effekter af D-vitamin er primært relateret til den frie  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , der regulerer kalcium-niveauet i plasma (Davies & Adams 1978, Reichel et al. 1989). Ved behandling med D-vitamin eller UV-B bestråling beskytter en række mekanismer i hud, lever og nyrer mod forgiftning. Et forhøjet niveau af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kan resultere i et for højt optag af kalcium i tarmen eller mobilisering af for meget kalcium fra knoglerne. Hyperkalkæmi defineres som et serum Ca-niveau  $> 2,75 \text{ mmol/l}$  (SCF 2002). Hypervitaminose D er sjældent dødelig, men kan give svære komplikationer i form af hyperkalkæmi og hyperkalkiuria. Komplikationerne viser sig som generelle symptomer, såsom tørst og øget vandladning, muskelsvaghed og træthed, mave-tarm problemer, uregel-mæssige hjerterytmer, urinvejskomplikationer såsom nyresten, nephrocalcinosis, og påvirket nyrefunktion (Vit.D Expert Panel Meeting 2001).

Vedvarende hyperkalkæmi resulterer i kalcificering af væv, hjerte, lunge og blodkar. Hyperkalkæmi forårsaget af hypervitaminose D kan ubehandlet i sjældne tilfælde vare op til 18 måneder (FAO/WHO 2002). Ved medicinsk behandling med binyrebarkhormoner normaliseres plasmakalcium i løbet af få dage (Mosekilde & Kassem 2004).

### *Toksiske doser af D-vitamin*

Det er primært fisk og kød der giver et bidrag af D-vitamin fra kosten, men også æg (blomme) og mælk er vigtige D-vitaminkilder. Det er ikke muligt at få for meget D-vitamin fra de naturlige kostkilder (FAO/WHO 2002). Hypervitaminose er derfor kun set ved fejlberigelse af levnedsmidler, primært mælk, ved indtag af for store doser vitamintilskud eller ved behandling af særlige patientgrupper med D-vitamin. Under solesponering omdannes et kolesterolforstadie i huden til D-vitamin. D-vitamin er meget følsomt for sollys, og ved vedvarende solbadning opnås ret hurtigt en ligevægt hvor D-vitaminoverskuddet bliver omdannet til inaktive metabolitter. Derfor kan overdreven solesponering heller ikke føre til D-vitamintoksicitet (Hathcock 1997).

Toksiske effekter af D-vitamin i form af hyperkalkæmi ses kun ved et ekstremt højt dagligt tilskud af D-vitamin, typisk over  $100 \mu\text{g/dag}$  for voksne (Hathcock 1997, Vieth 1999, SCF 2002). For individer med sygdomme som sarcoidose og sjældnere tuberkulose og andre granulomatøse sygdomme er det imidlertid betydelig lavere doser, der kan føre til hyperkalkæmi, idet D-vitamin kan aktiveres til  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  i granulomerne. Sarcoidose forekommer i Skandinavien med en incidens på 5-10/100.000/år med den højeste incidens i 20-30 års alderen (Iversen 2004). Dette svarer til 250-500 nykonstaterede tilfælde årligt i Danmark. Ca. 7% af patienterne udvikler hyperkalkæmi og 15% har hyperkalkuri. Hyperkalkæmien behandles let med binyrebarkhormon (Mosekilde & Kassem 2004). Endvidere kan visse medikamenter give øget D-vitaminfølsomhed (SCF 2002).

### *Akut toksicitet og genotoksicitet*

D-vitamin er blevet testet for mutagenecitet i *in vitro* forsøg i *Salmonella typhimurium* med og uden tilsatte leverenzymmer, der kan omsætte vitaminet (fra rotte- eller hamsterlever) og blev fundet ne-

gativ. Doser over 1 mg resulterede i lettere toksicitet (SCF 2002). Denne mængde er langt over den øvre sikre grænse for indtag.

Dødelig dosis af D-vitamin i dyreforsøg er blevet fundet til at være 13 mg/kg legemsvægt (SCF 2002).

Ældre mennesker med serum Ca-niveau  $<2,75$  mmol/l, der fik enkeltdoser på 7500 µg D-vitamin intramuskulært en gang om året i 4 år fik kun lettere forhøjede serum Ca-niveauer 2-3 måneder efter injektionen (Heikinheimo et al. 1992).

#### *Reproduktionstoksicitet*

D-vitaminsdoser svarende til 4-15 gange den anbefalede daglige dosis til mennesker har vist teratogene egenskaber i dyreforsøg (SCF 2002). Symptomer som følge af hyperkalkæmi er set i afkom fra kaniner og grise efter behandling med høje doser D-vitamin.

Hos mennesker er fosteret fuldstændigt afhængigt af moderens plasma niveau af 25-OHD, som sammen med  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  frit kan diffundere over moderkagen til fosteret. Sammenhængen mellem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  koncentrationen i moderen og i fosteret er mere kompleks og har vist modstridende resultater (Salle et al. 2000). Behandling af kvinder med høje doser  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  under graviditeten har således kun ført til mild hyperkalkæmi i de første døgn efter fødslen og ikke andre tegn på toksicitet. Dette tyder på en mindre betydning af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  for fosterets Ca-niveauer under graviditeten (Marx et al. 1980). Det menes dog, at hyperkalkæmi under graviditet øger barnets følsomhed for D-vitamin og dermed risikoen for skader. Der er dog ingen kontrol-lerede studier i gravide til at fastsætte en grænse for, hvornår skader kan opstå (Haynes 1990).

#### *Børn og nyfødte*

Flere studier tyder på, at børn og især nyfødte er mere sensitive overfor høje D-vitaminsdoser end voksne. Det menes at reguleringen af  $1\alpha$ -hydrolase og den normale feedback mekanisme af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -niveauet på enzymer i nyrerne virker dårligere i nyfødte end i voksne (Stern et al. 1981). Antallet af studier på denne sensitive gruppe er dog meget begrænsede, og ofte er studierne mangelfulde i form af for få forsøgsdeltagere eller manglende kontrolgruppe (Vit. D Expert Panel Meeting 2001). Endvidere vides der meget lidt om hvorledes D-vitamin påvirker den nyfødtes tarmflora og dermed vækst. Det vides heller ikke, hvorvidt D-vitamin optages lettere fra modermælken end fra en oral dosis, som det er tilfældet med jern (Vit. D Expert Panel Meeting 2001). Anvendelsen af enkelte høje D-vitaminsdoser hver 3.-5. måned i stedet for lave daglige doser til børn og nyfødte er meget betænkeligt, idet dette ofte fører til forhøjede serum Ca-niveauer endda uden forhøjet 25-OHD niveau (Markestad et al. 1987). Andre studier tyder desuden på at denne behandling med høje D-vitaminsdoser kan føre til nephrocalcinosis og hyperkalkiuria senere i livet (Misselwitz et al. 1990). Haynes (1990) påpeger, at bare en enkelt høj dosis D-vitamin, der fører til hyperkalkæmi i spædbørn, kan stoppe barnets vækst i flere måneder.

#### *Øvre sikre grænser for D-vitaminindtag*

Det er usikkert om denne grænse skal bestemmes ud fra en grænse for indtaget mængde D-vitamin eller ud fra målinger af serumværdier, idet der er forskel på, hvor godt man optager



D-vitamin og dermed hvor høje serumværdier, man opnår. Desuden afhænger biotilgængeligheden bl.a. af den matrix vitaminet gives i (fx fedt eller emulsion). Den laveste grænse for serum koncentrationen af 25-OHD, hvor der ikke burde optræde toksiske effekter, er udfra litteraturen fastsat til 150 nmol/l (SCF 2002). Selv om flere studier viser, at voksne kan indtage op til 100 µg D-vitamin/dag uden at overskride denne grænse (Tjellesen et al. 1986, Vieth et al. 2001) er der indicier på, at særligt følsomme individer (ca. 5% af befolkningen) vil overskride denne serum koncentration allerede ved indtag på 80-100 µg D-vitamin/dag (Stamp et al. 1977, SCF 2002). En dosis på 100 µg D-vitamin om dagen anses derfor for den grænse, hvor der vil kunne være risiko for toksiske effekter af D-vitamin. En usikkerhedsfaktor på 2 er indført af SCF for at tage højde for inter-individ variationer, og den øvre sikre grænse for indtag (UL) er derfor fastsat til 50 µg/dag for voksne og 25 µg/dag for børn under 10 år og nyfødte (SCF 2002). I de nordiske næringsstofanbefalinger (Nordiska näringsrekommendationer 1996) angives 50 µg/dag for voksne ligeledes som den øvre grænse for indtag, hvorimod data for børn anses for at være mangelfulde til at fastsætte en grænse.

I Danmark anvendes således 50 µg/dag som øvre sikre grænse for voksnes indtag og 25 µg/dag for børns indtag af D-vitamin.

## Diskussion

Mennesket har en betydelig evne til at tilpasse sig ændrede levevilkår enten langsomt via genetisk selektion eller hurtigt ved at ændre kost eller livsstil eller gennem fx farmakologisk intervention. Inuitterne er et eksempel herpå, idet de gennem årtusinde under deres vandring mod polarregionen har tilpasset sig et liv med sparsom solbestråling (og derfor nedsat kutan D-vitaminproduktion) men til gengæld opnået en rigelig D-vitamintilførsel gennem fed fisk og spæk. Genetisk har de imidlertid også udviklet en bedre omdannelse af 25-OHD til aktivt D-vitamin (1,25-(OH)<sub>2</sub>D) i nyrerne, således at de opnår en bedre udnyttelse af D-vitaminet (Rejnmark et al. 2004). Det moderne menneske i Danmark har imidlertid ikke formået at tilpasse sig et relativt solfattigt klima og en D-vitaminfattig kost. Dette gælder specielt for ældre, hvis hud er dårlig til at udnytte solen til D-vitaminproduktion, og for indvandrere fra bl.a. den Nære Orient, Pakistan og Somalia, der genetisk og livsstilmæssigt er tilpasset et langt mere solrigt klima end det danske, samt andre personer der uanset årsag (religiøse, medicinske, eller andet) ikke kommer i solen. Da specielt disse grupper ikke producerer nok D-vitamin i huden, er der behov for at øge den mængde de indtager med kosten eller på anden måde. En anden udsat gruppe er vegetarer, specielt veganere, der pga. deres kostvaner får endnu mindre D-vitamin i kosten end andre.

### ***Hvem har behov for ekstra D-vitamin?***

Det står klart, at flere grupper i Danmark vil have gavn af øget D-vitamintilførsel. Behovet for øget D-vitamintilførsel er dog forskelligt i forskellige befolkningsgrupper.

Børn anbefales 10 µg/dag i de 3 første leveår iflg. de gældende nordiske næringsstofanbefalinger (Nordiska näringsrekommendationer 1996). I praksis anbefales D-vitaminråber det første leveår. Følges denne anbefaling er der ingen risiko for D-vitaminmangel i den periode. Der foreligger imidlertid dårlig dokumentation for D-vitaminbehovet hos kaukasiske børn. For mørklødede personer er forholdene anderledes, se afsnittet om indvandrere og mørklødede personer nedenfor.

Vurderingen af børns behov for ekstra D-vitamintilførsel vanskeliggøres af, at normal status hos børn ikke er endeligt fastlagt, ligesom betydningen af 25-OHD niveauet og evt. udsving i dette for knogletilvækst kun er sparsomt undersøgt. Det er derfor ikke muligt at sige, om børn vil have gavn af øget D-vitamintilførsel. Dog vides det, at D-vitaminstatus er lav hos en del børn.

Raske yngre voksne, der ind imellem opholder sig i solen, har sandsynligvis ikke D-vitaminmangel om sommeren, men om vinteren ligger knap 1/3 lavt i status mens en mindre del har egentlig D-vitaminmangel. Betydningen af øget D-vitamintilførsel er ikke undersøgt hos denne gruppe. Det er muligt, at yngre voksne vil have gavn af øget D-vitaminstatus, dels pga. D-vitamin's mulige forebyggende effekt over for en række sygdomme, dels af hensyn til knoglestatus og muskelfunktion på længere sigt. Personer, som af en eller anden årsag ikke kommer ud i solen regelmæssigt i sommerhalvåret, har behov for D-vitamintilskud (10 µg/dag).

Undersøgelser af D-vitaminstatus og effekt af D-vitamintilskud har været koncentreret omkring ældre. Både hos syge og raske ældre er der en høj forekomst af D-vitaminmangel (op til omkring 44%), og omkring 80% har D-vitamin insufficiens. Undersøgelser viser, at tilskud af D-vitamin til

disse grupper kan nedsætte risikoen for fald og nedsætte forekomsten af frakturer. Effekten vil formentlig afhænge af D-vitaminstatus i den undersøgte population, alder, kalciumindtagelse, solesponering (breddegrad), øvrig D-vitamintilskud/berigelse og levevilkår (plejehjem og anden institutionalisering). Generelt peger enkelte undersøgelser på, at tilskud svarende til 20 µg D-vitamin pr. dag kan nedsætte risikoen for frakturer med 20-30% hos ældre, mens flere undersøgelser har fundet, at et tilskud på 10 µg pr. dag i kombination med kalcium har nogenlunde samme effekt.

Indvandrere fra den Nære Orient, Pakistan og Somalia er den befolkningsgruppe, der har de alvorligste problemer med D-vitaminmangel, både hvad angår udbredelse og sværhedsgrad. Kvinder er særlig udsatte, men også børn og mænd har lav D-vitaminstatus. Således er der konstateret rickets hos flere mørklødede indvandrerbørn, mens sygdommen ikke ses blandt lyse danske børn. Mange voksne, mørklødede indvandrere har imidlertid også myopati med nedsat muskelkraft og med muskelsmerter. Man må formode, at mørklødede personer generelt vil have gavn af øget D-vitamintilførsel. Spædbørn med mørk hud anbefales D-vitaminråber i de 2 første leveår. Det kan diskuteres, om denne periode skal forlænges, men der er pt. ikke viden nok til at ændre anbefalingen.

### ***Vurdering af forskellige tiltag til at øge D-vitaminstatus***

Der er flere måder at øge D-vitaminstatus på: tabletter med D-vitamin, D-vitamin injektioner og berigelse af kosten med D-vitamin. Det vil derimod være vanskeligt at få den anbefalede mængde gennem kosten, hvis man samtidig skal tage hensyn til øvrige kostanbefalinger (Rasmussen et al. 1998). Ligeledes vil det være svært at komme med en anbefaling om at opholde sig mere i sollys, da det vil være vanskeligt at vide, om det kan lade sig gøre at få en tilstrækkelig D-vitaminstatus på denne måde i Danmark, og hvor længe man i så fald skal opholde sig i solen. Samtidig skal der tages hensyn til, om risikoen for hudkræft øges.

De gældende anbefalinger om at tage tilskud med D-vitamin er i forhold til ældre omtalt i pjecen "Omsorg gennem mad og drikke", som er udarbejdet i december 2002 i samarbejde mellem Fødevaredirektoratet og Mejeriforeningen og baseret på Fødevaredirektoratets bog "Uden mad og Drikke...". Men ellers er det ikke meldt ud i kampagner eller informationsmaterialer, hvorfor viden om disse ikke kan forventes at være stor. Undersøgelser antyder, at cirka 50% af den voksne befolkning tager kosttilskud med D-vitamin, typisk 5 µg i en multivitamin-tablet. Der er ikke nogen undersøgelser, som kan vise om der er flere, der tager D-vitamintilskud nu end før 1998, men brugen af D-vitaminpræparater med 10 µg er lav. På grund af den ringe oplysning om anbefalingerne vil det ikke være rimeligt ud fra den aktuelle brug af kosttilskud med D-vitamin at konkludere, hvor stor effekt oplysning om brug af tilskud vil have. Der er så vidt vides heller ingen udenlandske undersøgelser, der viser, om oplysning om brug af kosttilskud med D-vitamin har effekt. Erfaringer fra England om oplysningskampagner rettet mod kvinder i den fødedygtige alder om brug af kosttilskud med folsyre har vist, at selv efter en markant indsats følger højst 40% anbefalingen (Health Education Authority 1998).

Nogle målgrupper har man mulighed for at nå ad andre veje end via generel oplysning. Fx kan man målrette en oplysningsindsats mod plejepersonalet på plejehjem ved at udsende retningslinier og på den måde nå plejehjemsbeboerne. Via sundhedsplejersker kan man komme i kontakt med

mørklødede indvandrerbørn og deres mødre, mens mange ældre kan nås via de praktiserende læger.

### **Anvendelse af D-vitamin tabletter**

En anden mulighed er at sende D-vitamintabletter med høj dosis få gange årligt direkte til målgruppen, eller at sende brev til målgruppen med tilbud om at hente gratis D-vitamintabletter på apoteket. Dette har tidligere været gjort i forskellige studier (se nedenfor).

Der foreligger som tidligere beskrevet dokumentation for, at peroral tilførsel af D-vitamin øger knoglemineralindholdet (Dawson-Hughes et al. 1997) og nedsætter risikoen for frakturer, hvis det gives sammen med kalcium (Chapuy et al. 1992). I disse studier er tilførsel af D-vitamin sket i form af en daglig tilførsel, men dette er ikke nødvendigvis den eneste måde at gøre det på. Det drejer sig om at opbygge og vedligeholde et depot af D-vitamin, og derfor kan tilførsel af større doser med måneders mellemrum vise sig effektivt.

Den daglige indtagelse kræver god compliance, hvilket ikke altid er muligt at opnå. Derfor er et nyligt publiceret arbejde med tilførsel af 100.000 IE D-vitamin hver 4. måned (svarende til ca. 800 IE (20 µg) dagligt) interessant (Trivedi et al. 2003). Det har i et randomiseret og kontrolleret design kunnet påvises, at denne behandling, givet til personer som ikke i forvejen anvendte D-vitamintilskud, nedsætter risikoen for osteoporotiske frakturer med ca. 33%. Dette er af samme størrelsesorden, som den frakturreduktion der er set med daglig indtagelse af D-vitamin. Der synes således ikke at være ringere effekt af kun at administrere D-vitamin hver 4. måned. Dette understøttes af et tidligere finsk studie (Heikinheimo et al. 1992), hvor der blev påvist reduceret frakturforekomst på 20-30% ved injektion af 150.000-300.000 IE D-vitamin én gang om året.

I Trivedis studie fik deltagerne tilsendt et brev med én D-vitamintablet hver 4. måned. Deltagelsesprocenten var 66% efter 4 år. I et dansk studie (Larsen 2002) fik deltagerne tilsendt et brev med tilbud om gratis at hente tabletter med D-vitamin og kalcium på apoteket. Ca. 50% tog imod tilbudet. Deltagelse vil ud fra disse undersøgelser forventes at være højere, når man henvender sig direkte til hver enkelt i målgruppen med gratis tilbud om D-vitamin fremfor en mere indirekte oplysningskampagne. I de omtalte studier var deltagerne ældre mennesker. Fordelen ved metoden er, at man kan ramme målgruppen ældre præcist. Den anden store målgruppe, mørklødede indvandrere, kan ikke nås på denne måde, da de ikke kan findes via cpr-registeret.

Ved en deltagelse på 50-66% vil man eksempelvis kunne forhindre 1000-1950 hoftebrud årligt. Hertil kommer nedsat forekomst af andre frakturer.

### **Årlig D-vitaminindsprøjtning**

En finsk undersøgelse blandt ældre har vist, at en årlig indsprøjtning med 3,75 mg (150.000 IE) D-vitamin givet om efteråret kunne forebygge 20-30% af knoglebruddene (Heikinheimo et al. 1992). Serum 25-OHD steg til i gennemsnit 50 nmol/l (30-130 nmol/l) i løbet af et par måneder og holdt sig på dette niveau i 1 år. Ingen i behandlingsgruppen havde således D-vitaminmangel i undersøgelsesperioden i modsætning til i kontrolgruppen. Der blev ikke registreret bivirkninger ved

behandlingen. Man havde dog målt, at serum calcium var inden for normalområdet, inden man gav indsprøjtningen.

I et engelsk studie blandt 15-46 årige mænd og kvinder med indvandrerbaggrund og påvist D-vitaminmangel har man sammenlignet effekten af en enkelt dosis på 2,5 mg (100.000 IE) D-vitamin givet enten peroralt eller intramuskulært (Stephens et al. 1981). Ved begge administrationsmåder sås en stigning i serum 25-OHD, som kun faldt langsomt de følgende 5 måneder. Men der var en meget større spredning i serum værdierne efter injektionsbehandling end efter peroral indtagelse.

### *Influenzavaccination*

I Danmark anbefaler myndighederne, at ældre over 65 år lader sig influenzavaccinere hvert år i oktober-november måned. Det ville derfor være en mulighed at tilbyde de ældre at få en D-vitamin indsprøjtning samtidig med influenzavaccinationen. I 2002 blev for første gang indført et tilbud om gratis influenzavaccination på landsplan for borgere over 65 år. Ifølge en opgørelse fra Statens Serum Institut tog i alt 30% af borgerne imod tilbuddet, svarende til godt 238.000 personer (EPI-NYT 39, 2003). Der var dog stor geografisk forskel på tilslutningen. I Københavns kommune, hvor man havde gennemført årlige influenzavaccinations-kampagner de sidste syv år, var tilslutningen 62%. Det skal dog bemærkes, at en vigtig forudsætning for den høje tilslutning var muligheden for at blive vaccineret i eget hjem eller på plejehjem. Således var over 25% af de ældre afhængige af denne mulighed.

Hvis samme antal, som tager imod influenzavaccination også tager imod tilbud om injektion med D-vitamin, ville man eksempelvis kunne forhindre op mod 1900 hoftebrud årligt, hvis man tager udgangspunkt i Heikenheimo's undersøgelse. Imidlertid kommer et nyt studie, som endnu kun er publiceret som abstract til den konklusion, at injektion med D-vitamin ikke forebygger knoglebrud (Smith et al. 2004). Det ser derfor ikke ud til at D-vitamininjektioner er en forebyggende mulighed.

## **Berigelse af kosten med D-vitamin**

Berigelse af kosten med D-vitamin anvendes i mange af de lande vi sammenligner os med. I Europa beriges specielt margarine, olie og mælk, men i USA anvendes desuden berigelse af brød (mel) og cornflakes. Ved specielt at berige brød og andre kornprodukter samt margarine fokuseres på den ældre del af befolkningen. Ved at berige brød og olie fokuseres mere på indvandrere fra den Nære Orient, Pakistan og Somalia. Ved at sprede berigelsen til mere end en type levnedsmiddel sikres et mere ensartet indtag i befolkningen uafhængig af individuelle spisevaner.

### *Dosis*

Hvis berigelsesprogrammet skal stå alene, skal de ældre tilføres ca. 20 µg D-vitamin (800 IE) dagligt via kosten. Da berigelse af kosten vil øge indtaget af D-vitamin generelt i befolkningen er det dog nødvendigt med beregninger af hvor meget ekstra D-vitamin forskellige grupper af befolkningen vil indtage, så det undgås at andre grupper får for meget D-vitamin. Disse beregninger og overvejelser af konsekvenserne af forskellige berigelsesprogrammer ses i det følgende.

For at nå målgruppen af ældre over 65 år vil det være oplagt at vælge et levnedsmiddel, som især spises af ældre og som samtidig ikke indtages i for stor mængde af de grupper i befolkningen, der er i risiko for at få for meget D-vitamin via berigelse, nemlig børn. Fedtstoffer som smør, olie og margarine vil være et oplagt valg. Det er imidlertid ikke alle i målgruppen, der spiser disse produkter, så i stedet kunne man vælge at berige mel og brød, som spises af de fleste danskere. Endelig kunne man vælge at berige flere levnedsmidler med et lavere D-vitaminiveau for på den måde at nå flere og samtidig mindske risikoen for, at nogle får et meget højt D-vitaminindtag. Da man ikke kan kræve at importerede produkter beriges, må man vælge et eller flere levnedsmidler, som hovedsageligt produceres i Danmark. Brød er et godt bud på et sådan levnedsmiddel, hvilket jodberigelsen af brød (via salt) også viser; 97% af rugbrødet og 90% af andet brød er beriget (upublicerede resultater).

For de to førnævnte grupper af levnedsmidler er det beregnet, hvilken berigelse der kræves for at opnå et gennemsnitligt indtag på mindst 20 µg D-vitamin dagligt i gruppen af ældre over 65 år. I tabel 6 og 7 ses fordelingen af D-vitaminindtaget ved de nævnte berigelser hos henholdsvis ældre over 65 år og hos børn på 4-10 år. Ved alle beregninger tages udgangspunkt i det aktuelle indtag af de enkelte levnedsmidler (Fagt et al. 2004). Det er det totale D-vitaminindtag, der beregnes, det vil sige incl. bidrag fra samtlige ikke-berigede levnedsmidler.

Ved en berigelse af fedtstoffer (smør, olie og margarine) med 35 µg D-vitamin/100 g vil halvdelen af målgruppen (de ældre) få ca. 20 µg D-vitamin dagligt, mens en berigelse af mel og brød med 10 µg D-vitamin/100 g vil give nogenlunde samme effekt. Beriges begge levnedsmiddelgrupper vil en tilsætning af 12 µg D-vitamin/100 g fedtstof og 5 µg D-vitamin/100 g mel og brød resultere i et gennemsnitligt indtag på knapt 20 µg D-vitamin hos halvdelen af de ældre. Ved sidstnævnte strategi vil det betyde, at 10% af de ældre får ca. 28 µg D-vitamin om dagen eller mere, mens 5% vil få mindst 32 µg D-vitamin om dagen. Blandt voksne er der ingen, som vil få et indtag over den øvre sikre grænse på 50 µg pr. dag, ved nogen af de foreslåede berigelser.

For børn på 4-10 år vil en sådan berigelse imidlertid betyde, at de i gennemsnit får tilført 14-18 µg D-vitamin om dagen, men samtidig at 10% vil få et D-vitaminindtag, der nærmer sig - eller ligger over, den øvre sikre grænse på 25 µg/dag, som er fastsat af SCF (2002). Specielt en berigelse af mel og brød med 10 µg/100 g vil føre til et indtag der ligger væsentligt over 25 µg/dag for 5% af børnene. En kombineret berigelse af fedtstof (12 µg/100 g) og mel og brød (5 µg/100 g) vil give et indtag på omkring 22 µg om dagen eller mere hos 5% af børnene.

Tabel 6. D-vitaminindtag (µg/dag) ved berigelse af forskellige levnedsmidler (totalt indtag fra naturligt forekommende D-vitamin + berigelse). Alle over 65 år.

Berigelse	Gennemsnit	10-percentil	Median	90-percentil	95-percentil
Fedtstoffer 35 µg/100 g	21,80	10,55	20,55	33,73	38,06
Mel og brød 10 µg/100 g	22,49	13,32	21,81	32,50	35,84
Fedtst. 12 µg/100 g + mel og brød 5 µg/100 g	19,37	11,42	19,14	27,66	32,07

Tabel 7. D-vitaminindtag ( $\mu\text{g}/\text{dag}$ ) ved berigelse af forskellige levnedsmidler (totalt indtag fra naturligt forekommende D-vitamin + berigelse). Børn 4-10 år.

Berigelse	Gennemsnit	10-percentil	Median	90-percentil	95-percentil
Fedtstoffer 35 $\mu\text{g}/100$ g	13,77	8,26	13,15	20,33	22,38
Mel og brød 10 $\mu\text{g}/100$ g	18,27	11,84	17,39	25,68	29,01
Fedtst. 12 $\mu\text{g}/100$ g + mel og brød 5 $\mu\text{g}/100$ g	14,21	9,50	13,52	19,90	22,08

Beregningerne viser således, at berigelse med D-vitamin af forskellige levnedsmidler til et niveau hvor de ældre i gennemsnit får tilført 20  $\mu\text{g}/\text{dag}$  ikke er en acceptabel løsning, da børn vil være i risiko for højt indtag. De ældre må derfor sikres tilstrækkeligt D-vitamin på anden måde.

I stedet foreslåes en berigelse (fx fedtstoffer og mel/brød) som i gennemsnit tilfører 5  $\mu\text{g}$  D-vitamin pr. dag. Det vil gavne gravide, ammende og mørklødede indvandrere og give et lille generelt løft til hele befolkningen, også den del der ikke deltager i de målrettede tiltag (tabel 8). Begrundelsen er, at befolkningen får mindre D-vitamin end anbefalet, og med en beskeden berigelse kommer vi op på det anbefalede niveau. Vi kan måske herved opnå en positiv virkning på andet end osteoporose. Der er biologiske og epidemiologiske indikationer for, at hvis man giver D-vitamin til befolkningsgrupper, der er i mangel, så falder incidensen af en række sygdomme, mens der ikke er dokumentation for at man kan behandle med D-vitamin. Ud over berigelse skal der være målrettede tiltag mod ældre, både hjemmeboende og plejehjemsbeboere. En generel berigelse vil gavne den del af risikogrupperne som af en eller anden grund ikke følger de målrettede tiltag.

Tabel 8. D-vitaminindtag ( $\mu\text{g}/\text{dag}$ ) ved berigelse af fedtstoffer med 2  $\mu\text{g}/100$  g og mel/brød med 2  $\mu\text{g}/100$  g (totalt indtag fra naturligt forekommende D-vitamin + berigelse).

Alder	Gennemsnit	10-percentil	Median	90-percentil	95-percentil
Alle 4-80 år	7,39	4,35	6,82	11,07	12,64
Børn 4-10 år	6,12	3,98	5,77	8,64	9,64
Alle over 64 år	8,81	5,00	8,17	13,07	15,00

### Effekt

Der foreligger ingen prospektive interventionsstudier over effekten af berigelse af kosten på forekomsten af osteoporotiske frakturer, muskelfunktion, kræftsygdomme, immunologiske sygdomme (rheumatoid arthritis, dissemineret sklerose, type 1 diabetes), neuropsykiatriske sygdomme eller hjertekarsygdomme. Det vides imidlertid, at der er en sammenhæng mellem D-vitaminindtag og plasma 25-OHD (Vieth 1999) og imellem plasma 25-OHD og risikoen for hoftefrakturer og nedsat muskelfunktion (Center et al. 2000).

### Opfølgning

For at kunne lave en ordentlig opfølgning er det vigtigt at have nogle gode basismålinger. Uanset hvilken strategi der vælges, bør der ske en opfølgning med henblik på at vurdere effekten i de forskellige målgrupper. Til dette bør der oprettes *stikprøvepopulationer* af børn, yngre voksne, midaldrende, ældre hjemmeboende over 65 år, plejehjemsbeboere og mørklødede indvandrere-grupper (estimeret ca. 100 i hver kohorte). I disse grupper bør der regelmæssigt sidst på vinteren (marts-april) og sidst på sommeren (august- september) indsamles blodprøver til bestemmelse af plasma

25-OHD, plasma-kalcium, plasma-kreatinin og plasma PTH. Disse målinger bør iværk-sættes 1 år før programmet iværk-sættes og følges 2 gange årligt indtil et par år efter at program-met er fuldt implementeret. Herved opnås dels detaljerede baseline-informationer om D-vitaminstatus i Dan-mark på tværs af alder, køn og årstid, dels følges effekten af programmet ved måling af plasma 25-OHD og plasma PTH, samtidig med at det sikres, at der ikke udvikles hyperkalkæmi eller nyrepå-virkning. Målingerne bør specielt hos midaldrende, ældre hjemme-boende over 65 år, plejehjems-beboere og mørklødede indvandrergupper suppleres med knoglemineralbestemmelser 1 gang årlig i implementeringsperioden, derefter hvert 3.-5. år. Bestemmelsen af plasma 25-OHD og PTH bør samles på et akkrediteret eller certificeret laboratorium (klinisk biokemisk afdeling) med inte-resse for området.

Parallelt med ovenstående bør der foretages *epidemiologisk overvågning* af effektparametre og evt. komplikationer via sædvanlig diagnoseregistrering i landspatientregistret (frakturer, musku-loskeletale sygdomme, kræftsygdomme, immunologiske sygdomme, inflammatoriske tarmsyg-domme, type 1 diabetes, kardiovaskulære sygdomme, neuropsykiatriske sygdomme og hyperpa-rathyreoidisme). Den epidemiologiske overvågning af evt. komplikationer bør omfatte urinvejssten og hyperkalkæmi. Arbejdet bør koordineres af en styregruppe, hvori der bl.a. indgår personer med særlig interesse for klinisk epidemiologi og registerforskning samt erfaring vedrørende kalciumme-taboliske sygdomme.



## Konklusion

### ***Mål for D-vitaminstatus***

D-vitaminstatus vurderes bedst ved måling af plasma 25-hydroxyvitamin D (25-OHD). Kun værdier over 50 nmol/l året igennem sikrer hos voksne individer, at der ikke opstår D-vitaminmangel, som medfører sekundær hyperparathyreoidisme med risiko for øget knogleomsætning, øget knogletab og senere udvikling af knogleskørhed (osteoporose).

### ***D-vitamin og muskelfunktion, faldrisiko og knoglebrud***

D-vitaminmangel øger risikoen for knoglebrud på grund af senil (type 2) osteoporose, der er den hyppigste form for osteoporose. D-vitaminmangel nedsætter desuden muskelkraften specielt hos mørklødede indvandrere og ældre og øger risikoen for at falde hos ældre. Det er i lodtrækningsforsøg vist, at behandling med D-vitamin forebygger disse komplikationer. Tilskud med D-vitamin i kombination med kalcium har vist, også i en danske undersøgelse, at kunne forebygge 20-30% af de osteoporotiske knoglebrud og 10% af faldene hos ældre. Det vides desuden, at behandling med D-vitamin bedrer muskelfunktionen hos indvandrere i Danmark med D-vitaminmangel.

### ***Andre effekter af D-vitamin***

Der er epidemiologiske og patofysiologiske indikationer for, at D-vitaminmangel er associeret til en række sygdomme som fx kræftsygdomme (specielt brystkræft, tyktarmskræft, blærehalskræft), nedsat immunforsvar og øget infektionstendens (øvre luftvejsinfektioner og lungebetændelse, tuberkulose, type 1 diabetes, inflammatoriske tarmsygdomme, dissemineret sclerose) samt hjertekarsygdomme (iskæmisk kardiovaskulær sygdom, hypertension). Det er muligt, at en bedre D-vitaminstatus kan medvirke til at reducere forekomsten af disse sygdomme, men det er ikke bevist.

### ***Hvem har behov for bedre D-vitaminstatus?***

Ældre over 65 år bør sikres et indtag på min. 10 µg/dag (400 IE/dag) kombineret med kalcium eller alternativt 100.000 IE hver 4. måned.

Plejhjemsbeboere bør sikres et indtag på 20 µg/dag (800 IE/dag) i kombination med kalcium, alternativt 100.000 IE hver 4. måned.

Mørklødede indvandrere og personer, som undgår sollys, bør sikres et indtag på min. 10 µg/dag (400 IE).

Da flere undersøgelser viser, at D-vitaminstatus i store dele af befolkningen generelt er lav, vurderes det, at det vil være sundhedsmæssigt fordelagtigt, hvis befolkningens gennemsnitlige D-vitaminindtag gennem kosten løftes til 7,5 µg/dag (300 IE), svarende til det niveau nordiske næringsstofanbefalinger forventes øget til. Dette af hensyn til udvikling og bevarelse af høj "peak bone mass" og forebyggelse af D-vitaminmangel hos de personer, der ikke nås ved tiltag fokuseret mod de specielle risikogrupper. Endelig vurderes det, at et sådant indtag måske kan have en forebyggende virkning på en række sygdomme, der ikke er relateret til skelettet eller muskel-funktionen (fx

infektionssygdomme, kræftsygdomme, type 1 diabetes, autoimmune sygdomme og hjertekarsygdomme).

### ***Hvordan kan disse gruppers D-vitaminstatus forbedres?***

Hjemmeboende ældre over 65 år kan få de anbefalede 10 µg/dag i kombination med calcium ved at tage en tablet dagligt eller ved at tage en tablet med 100.000 IE hver 4. måned. I forsøg, hvor tabletterne blev fremsendt pr. post eller ved fremsendelse af en rekvisition til et apotek, blev tabletterne taget af ca. halvdelen af målgruppen og der kunne konstateres en nedsættelse af forekomsten af knoglebrud. Andre måder at forbedre D-vitaminstatus i denne gruppe kan være ved målrettede oplysningskampagner om brug af D-vitaminsubstanser, fx. helt eller delvis via de praktiserende læger eller gennem anden form for oplysning. Effekten heraf er dog ikke kendt og bør undersøges, hvis det tænkes iværksat.

Alle plejehjemsbeboere bør tilbydes behandling med 20 µg D-vitamin pr. dag kombineret med calcium, alternativt 100.000 IE hver 4. måned.

Alle mørklødede indvandrere og personer som undgår sollys tilrådes et D-vitamintilskud på 5 µg/dag, hvilket i forbindelse med berigelse af kosten vil sikre dem omkring 10 µg/dag. Beriges kosten ikke, bør tilskuddet være på 10 µg/dag. Et sådant initiativ kræver en målrettet oplysningskampagne og vil sandsynligvis ikke nå alle, derfor kan berigelse af kosten være et vigtigt supplement for denne gruppe.

Der foreligger i princippet 3 muligheder for at løfte hele befolkningens indtag af D-vitamin til den mængde, som anbefales i de nordiske næringsstofanbefalinger: ændrede kostvaner, kosttilskud eller berigelse af kosten. Beregninger har vist, at det er vanskeligt at få den anbefalede mængde D-vitamin gennem kosten alene (Rasmussen et al. 1998). Et løft af hele befolkningens indtag af D-vitamin gennem kosttilskud vil kræve, at hver enkelt foretager en aktiv handling hver eneste dag. Dette vil være svært at opnå. Oplysning til hele befolkningen om dagligt at tage et kosttilskud med D-vitamin vil kun nå, og blive fulgt, af en del af befolkningen, erfaringsmæssigt især den velud-dannede del. Berigelse kan bruges som et målrettet ernæringsmæssigt instrument, når der er et behov for at øge indtagelsen af et næringsstof hos en ikke ubetydelig del af befolkningen (Haraldsdóttir & Thaarup 1989). Samtidig skal berigelsen kunne øge målgruppens indtagelse effektivt. Disse betingelser er opfyldt for D-vitamins vedkommende. Beregninger i denne rapport indikerer, at det vil være muligt at finde frem til egnede levnedsmidler og berigelsesniveauer, der dels kan give det fornødne løft i indtaget af D-vitamin, dels ikke giver risiko for høje indtag. Derudover forudsættes, at alle levnedsmidler af samme type beriges. Dette kan formentlig kun opnås ved obligatorisk berigelse. Før en eventuel berigelse iværksættes, må der foretages yderligere beregninger for at sandsynliggøre, at berigelsen har en effekt, idet det skal vurderes hvilke levnedsmidler, der egner sig til at sikre øget indtag bredt i befolkningen og i risikogrupperne. Det skal endvidere sikres, at der ikke er risiko for at nogle grupper i befolkningen får for meget D-vitamin. Dette hænger nøje sammen med hvilke fødevarer der beriges, og hvor meget der tilsættes.

## **Opfølgning**

Målrettede tiltag mod særlige, forskellige grupper (ældre over 65 år, plejehjemsbeboere, og mørklødede indvandrere og befolkningen som helhed) må følges op af overvågning af disse grupper med henblik på effekt og eventuelle komplikationer. Et berigelsesprogram eller evt. andet initiativ over for hele befolkningen må medføre en systematisk og løbende overvågning af hele befolkningen. Hvordan dette kan gøres er beskrevet i afsnittet "Opfølgning" i Diskussionskapitlet.

## Forslag til forskningsprojekter

På en række områder er der behov for en øget viden med henblik på at optimere vores viden om D-vitamin, D-vitaminstatus og effekten af forskellige former for D-vitamintilskud. Der er således behov for:

At udvikle metoder til at vurdere det enkelte menneskes *D-vitamindepoter*. D-vitamin deponeres tilsyneladende hovedsagelig i fedtvæv, formentlig gennem en aktiv proces. D-vitamindepotet vil muligvis kunne vurderes ved måling af D-vitaminmetabolitter i fedtvævsbiopsier (prøver fra fedtvæv) kombineret med en måling af den totale mængde fedtvæv ved helkropsskanning i forbindelse med knoglemineralmåling. Det er dog i flere studier beskrevet, at D-vitaminstatus falder med stigende BMI. En vurdering af D-vitamindepoternes størrelse vil være af betydning for en række problemstillinger:

Er det lige så effektivt at give et D-vitamintilskud dagligt som at give det fx hver 4. måned?  
Hvor længe vil forskellige soleksponeringer øge vores D-vitamindepoter?

Er fedtdepoternes størrelse af betydning for udvikling af D-vitaminmangel og dermed fx risikoen for udvikling af osteoporose?

Er depot D-vitamin en bedre markør for D-vitaminstatus end plasma 25-OHD?

Er det muligt at individualisere D-vitamintilskud afhængig af D-vitamindepoternes størrelse?

At etablere valide data for D-vitaminstatus i forskellige befolkningsgrupper i Danmark, herunder at etablere biologiske tærskelværdier for udvikling af sekundær hyperparathyreoidisme i disse befolkningsgrupper. Disse oplysninger vil kunne opnås gennem baselinemålinger som led i et overvågningsprogram.

At etablere data for den eventuelle sammenhæng mellem livsstilsfaktorer og D-vitaminstatus. Disse oplysninger vil kunne opnås gennem baselinemålinger som led i et overvågningsprogram kombineret med spørgeskemaer.

At opnå informationer om sammenhæng mellem livskvalitetsmålinger og D-vitaminstatus.

At etablere epidemiologisk dokumentation for den forebyggende effekt af et berigelsesprogram kombineret med målrettede programmer for risikogrupper. Disse data vil kunne opnås gennem de epidemiologiske opfølgingsmålinger som led i et overvågningsprogram.

At fastlægge biotilgængelighed og aktivitet af 25-OHD i forhold til D-vitamin for at kunne beregne det korrekte indtag af D-vitamin gennem kosten. Nye data i fødevaredatabasen vil komme til at indeholde specifikke værdier for 25-OHD og D-vitamin, hvilket er med til at øge behovet for at få fastlagt faktoren.

At få en kemisk analysemetode for bestemmelse af 25-OHD<sub>2</sub> og 25-OHD<sub>3</sub> (separat) i serum/plasma standardiseret og fastlagt som referencemetode eller benyttet ved fastlæggelse af indholdet i et referencemateriale, som alle andre metoder inkl. de kommercielle kits kunne relateres til.

Større randomiserede undersøgelser, der kan dokumentere om et større D-vitamintilskud i barndommen reducerer forekomsten af type I diabetes i de efterfølgende 20-30 år.

At undersøge forekomsten af D-vitaminmangel hos patienter med forskellige reumatologiske diagnoser (f.eks. systemisk lupus erythematosus, kroniske lændesmerter, fibromyalgi, uspecifikke muskuloskeletale smerter).

At beskrive forekomsten af muskel-, led- og knoglesmerter ved forskellige grader af D-vitaminmangel og prospektivt at undersøge effekten af behandling i et randomiseret og kontrolleret studie.

## Referencer

Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11:847-852.

Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *SPINE* 2003;28:177-179.

Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 2003;42:1202-1206.

Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi J. Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch Dis Child* 1986;61:1159-1163.

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* 1988a;48:1057-1060.

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

Andersen R, Brot C, Jakobsen J, Lamberg-Allardt C, Mølgaard C, Skovgaard LT, Ovesen L. Severe deficiency among Pakistani living in Denmark. *Osteoporos Int* 2004;15(suppl. 1):S57 (abstract).

Armbrecht HJ, Boltz M, Strong R, Richardson A, Bruns ME, Christakos S. Expression of calbindin-D decreases with age in intestine and kidney. *Endocrinology* 1989;125:2950-2956.

Atiq M, Suria A, Nizami SQ, Ahmed I. Maternal vitamin-D deficiency in Pakistan. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:970-973.

Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: A clinical research study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:169-173.

Bach JF. Insulin dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994;15:516-542.

Baker MR, McDonnall H, Peacock M, Nordin BE. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. *Br Med J* 1979;1(6163):589.

Baretto AM, Schwartz GG, Woodruff R, Cramer SD. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> the prohormone of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the proliferation of primary prostatic epithelial cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:265-270.

Bell NH, Epstein S, Shary J, Greene V, Oexman MJ, Shaw S. Evidence of a probable role for 25-hydroxyvitamin D in the regulation of human calcium metabolism. *J Bone Miner Res* 1988;3:489-495.

Bellido T, Boland R, Teresita BB, Ricardo BB. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on phosphate accumulation by myoblasts. *Hormone Metab Res* 1991;23:113-116.

Bischoff HA, Stahelin HB, Tyndall A, Theiler R. Relationship between muscle strength and vitamin D metabolites: are there therapeutic possibilities in the elderly? *Z Rheumatol* 2000;29(suppl 1):39-41.

Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M: Effect of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled study. *J Bone Min Res* 2003;18:343-351.

Boland R, de Boland AR, Ritz E, Hasselbach W. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on sarcoplasmic reticulum calcium transport in strontium fed chicken. *Calcif Tiss Int* 1983;35:190-194.

Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG, Verbeke G, Dequecker J, Geusens P, Broos P, Bouillon R. Age related (type II) femoral neck osteoporosis in men: biochemical evidence for both hypovitaminosis D and androgen deficiency induced bone resorption. *J Bone Min Res* 1997;12:2119-2126.

Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Herman AP, Sørensen OH: Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr* 2001;86:S97-S103.

Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxycholecalciferol reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:7861-7864.

Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130:2648-2652.

Casteels K, Waer M, Bouillon R, Depovere J, Valck D, Laureys J, Mathieu C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabetes. *Clin Exp Immunol* 1998;112:181-187.

Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men. *J Bone Min Res* 2000;15:1405-1411.

Chailurkit LO, Rajatanavin R, Teerarungsikul K, Ongphiphadhanakul B, Puavilai G. Serum vitamin D, parathyroid hormone and biochemical markers of bone turnover in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 1996;79:499-504.

Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tiss Int* 2000;66:476-478.

Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25 hydroxy-cholecalciferol levels. *J Gerontol* 1983;38:19-22.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnoud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;372:1637-1642.

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

Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1129–1133.

Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439–443.

Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlicting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: Confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: The Decalyos II study. *Osteoporos Int* 2002;13:257-264.

Chen TC, Wang L, Whitlatch LW, Flanagan JN, Holick MF. Prostatic 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase and its implication in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2003;88:315-322.

Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 2003;88:695-705.

Cooper C, McLaren M, Wood PJ, Coulton L, Kanis JA. Indices of calcium metabolism in women with hip fractures. *Bone Miner* 1989;5:193–200.

Corless D, Beer M, Boucher BJ, Gupta SP. Vitamin-D status in long-stay geriatric patients. *Lancet* 1975;1:1404–1406.

Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* 1986;119:2214-2220.



Cross HS, Peterlik M, Reddy GS, Schuster I. Vitamin D metabolism in human colonadenocarcinoma-derived Caco-2 cells: expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase activity and regulation of side chain metabolism. *J Steroid Mol Biol* 1997;62:21-28.

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, Mascioli SR, Scott JC, Seeley DG, Steiger P. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1990;263:665-668.

Davies M, Adams PH. The continuing risk of vitamin D intoxication. *Lancet* 1978;2:621-623.

Davies PDO, Church HA, Bovornkitti S et al. Altered vitamin D homeostasis in tuberculosis. *Internal Medicine (Thailand)* 1988;4:45-47.

Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokol LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115:505-512.

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.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:745-750.

Douglas AS, Rawles JM, Alexander E, Allan TM. Winter pressure in hospital medical beds. *BMJ* 1991;303:508-509.

Dunnigan MG, Glekin BM, Henderson JB, McIntosh WB, Sumner D, Sutherland GR. Prevention of rickets in Asian children: assessment of the Glasgow campaign. *Br Med J* 1985;291(6490):239-242.

Egsmose C, Lund B, McNair P, Lund B, Storm T, Sorensen OH. Low serum levels of 25-dihydroxyvitamin D in institutionalized old people: influence of solar exposure and vitamin D supplementation. *Age Aging* 1987;16:35-40.

Fagt S, Matthiessen J, Biloft-Jensen A, Groth MV, Christensen T, Hinch H-J, Hartkopp H, Trolle E, Lyhne N, Møller A. Udviklingen i danskernes kost 19985-2001. Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning, 2004.

FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements. Chapter 8: Vitamin D. Rome 2002.

Finch PJ, Ang L, Eastwood JB, Maxwell JD. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in south London. *Q J Med* 1992;83:439-448.

Flicker L, Mead K, McInnis R, Nowson C, Scherer S, Stein M, Thomas J, Hopper J, Wark J. Association between vitamin D, falls and fractures in older women in residential care in Australia. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1195-1201.

Fomon SJ, Ziegler EE. Vitamin D. In: Fomon SJ (ed) *Nutrition of Normal Infants* 1993;323-338.

Frappart L, Falette N, Lefebvre MF, Bremond A, Vauzelle JL, Saez S. In vitro study of effects of 1,25 dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> on the morphology of human breast cancer cell line B.T.20. *Differentiation* 1989;40:63-69.

Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate and non-melanoma skin cancer: A composite death certificate based case control study. *Occup Environ Med* 2001;59:257-262.

Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386-2392.

Gallagher JC, Riggs BL, Eisaman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest* 1979;64:729-736.

Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Min Res* 2000;15:1856-1862.

Garber AJ. Effect of parathyroid function on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1983;71:1806-1821.

Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990;19:614-622.

Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? *Am J Clin Nutr* 1991;54:193S-210S.

Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N.Y. Acad Sci* 1999;889:107-119.

Gartner LM, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003;111:908-910.

Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review) I: The Cochrane Library, issue 1, 2003, Oxford: Update software.

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. Ph.D. Thesis, Aarhus Universitet, 1999.

Glerup H. Vitamin D-mangel hos indvandrere. Ugeskrift for læger 2000;162:6196-6199.

Glerup H, Eriksen EF. Acroparaesthesia – a typical finding in vitamin D deficiency. Rheumatology 1999;38:482.

Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Eriksen EF. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int. 2000a;66:419-424.

Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, Charles P, Eriksen EF. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J Intern Med 2000b;247:260-268.

Glerup H, Rytter L, Mortensen L, Thomsen J, Nathan R. Vitamin D deficiency among immigrant children in Denmark. Eur J Ped 2004, in press.

Goldberg P, Flemming MC, Picard EH. Multiple sclerosis decreased relapse rate through dietary supplementations with calcium, magnesium and vitamin D. Medical Hypothesis 1986;21:193-200.

Gorham ED, Garland F, Garland C. Sunlight and breast cancer incidence in USSR. Int J Epidemiol 1990;19:820-824.

Grady D, Halloran B, Cummings S, Leveille S, Wells L, Black D, Byl N. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and muscle strength in the elderly in a randomised controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:1111-1117.

Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of ultraviolet solar radiation. Cancer 2002a;94:1867-1875.

Grant WB. An ecologic study on dietary and solar Ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. Cancer 2002b;94:272-281.

Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. J Immunol 2001;167:1945-1953.

- Gryfe CI, Amies A, Ashley MJ. A longitudinal study of falls in an elderly population: I. Incidence and morbidity. *Age Ageing* 1977;6:201-210.
- Guillemant J, Taupin P, Le HT, Taright N, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporosis Int* 1999;10:222-225.
- Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents. *Nutr Rev* 2003;61:227-238.
- Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70:2861-2869.
- Haraldsdóttir J, Thaarup S. Tilsætning af vitaminer og mineraler til levnedsmidler. Nordisk Ministerråd, PNUN, 1989;4.
- Hathcock JN. Vitamin D. In: Hathcock JN (ed). *Vitamin Mineral Safety*. Council for responsible Nutrition, Washington DC, 1997,28-30.
- Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:21-27.
- Hayes CE, Nashold EF, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003;49:277-300.
- Haynes Jr. Agents affecting calcification: Calcium, parathyroid hormone, calcitonin, vitamin D and other compounds. In: Goodman, Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics*. 8<sup>th</sup> Edition, Pergamon Press, N.Y., 1990, 1496-1522.
- Heaney RP. Vitamin D, nutritional deficiency, and the medical paradigm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;11:5107-5108.
- Heaney RP, Barger-Lux MJ, Dowell MS, Chen TC, Holick MF. Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4111-4116.
- Health Education Authority. *Folic Acid Update*. Health Education Authority 1998, London, England.
- Hegarty V, Woodhouse P, Khaw KT. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations in elderly people. *Age Ageing* 1994;23:478-482.
- Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM, Kokko AM, Kolho LA, Rajala SA. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tiss Int* 1992;51:105-110.

- Henriksen C, Brunvand L, Stoltenberg C, Trygg K, Haug E, Pedersen JI. Diet and vitamin D status among pregnant Pakistani women in Oslo. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:211-218.
- Holick MF. Evolution, biologic functions, and recommended dietary allowances for vitamin D. In: Holick MF (ed). *Vitamin D – Physiology, molecular biology and clinical applications*. New Jersey, Humana Press, 1998,1-16.
- Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application. In: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and mineral metabolism*. 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia; Lippincott, Williams and Wilkins 1999,92-98.
- Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003;164:3-28.
- Holt PR, Arber N, O'Connor J, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D3 inhibits proliferation of colonic epithelial cells in subjects at high risks for colon neoplasia. *Gastroenterology* 2000;118:A276.
- Hunt SP, O'Riordan JL, Windo J, Truswell AS. Vitamin D status in different subgroups of British Asians. *Br Med J* 1976;2(6048):1351-1354.
- Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and intake of type 1 diabetes: A birth cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.
- Institute of Medicine. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington DC, 1997.
- Iqbal SJ, Kaddam I, Wassif W, Nichol F, Walls J. Continuing clinically severe vitamin D deficiency in Asians in the UK (Leicester). *Postgrad Med J* 1994;70:708-714.
- Iqbal SJ, Featherstone S, Kaddam IMS, Mortimer J, Manning D. Family screening is effective in picking up undiagnosed Asian vitamin D deficient subjects. *J Hum Nutr Dietet* 2001;14:371-376.
- Iversen M. Sarcoidose. I: Hansen NE, Haunsø S, Schafalitzky de Muckadell (eds). *Medicinsk kompendium*, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk, København 2004, 1384-1388.
- Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel ZP, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastr* 2002;37:192-197.
- Jensen JEB. Svær D-vitamin mangel hos en indvandrefamilie. *Ugeskrift for læger* 1995;157:595-596.
- Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O'Loughlin PD, Morris HA, Nordin BE. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone* 2002;31:626-630.

Joborn C, Rastad J, Stalberg E, Akerstrom G, Ljunghall S. Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. *Muscle Nerve* 1989;12:87-94.

John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I epidemiological follow-up study, 1971-1975 to 1992. *National health and nutrition examination study. Cancer epidemiol Biomark Prev* 1999;8:399-406.

Jongen MJM, van der Vijgh WJF, Berensteyn ECH, van der Berg H, Bosch R, Hoogenboezem T, Visser TJ, Netelenbos JC. Interlaboratory variation of vitamin D metabolite measurements. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982;20:753-756.

Kafader K. Geographic trends in prostate cancer mortality: an application of spatial smoothers and the need for adjustment. *Ann Epidemiol* 1997;7:35-45.

Knudsen VK. Brug af kosttilskud i Danmark. Specialerapport, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole 2000.

Koga M, Eisman JA, Sutherland RL. Regulation of epidermal growth factor receptor level by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1988;48: 2734-2739.

Kok-Jensen, A. Lungemedicinsk afdeling, Amtssygehuset, Gentofte, personlig meddelelse 2003.

Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989;321:1777-1783.

Krause R, Buhning M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-710.

Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: Regulation of target gene expression. *J Cell Biochem* 2003;88:363-371.

Kuoppala T, Tuimala R, Parviainen M, Koskinen T, Ala-Houhala M. Serum levels of vitamin D metabolites, calcium, phosphorus, magnesium and alkaline phosphatase in Finnish women throughout pregnancy and in cord serum at delivery. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986;40:287-293.

Kutluk G, Cetinkaya F, Basak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr* 2002;48:351-353.

Lamb EJ, Wong T, Smith DJ, Simpson DE, Coakley AJ, Moniz C, Muller AF. Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1895-1902.

Larsen ER. Fall and fractures among elderly community residents: Risk factors and prevention. Ph.D thesis. Faculty of Health Sciences, University of Aarhus, Danmark, 2002.

Lawson DE, Cole TJ, Salem SI, Galal OM, elMeligy R, Abdel-Azim S, Paul AA, elHusseini S. Aetiology of rickets in Egyptian children. *Hum Nutr Clin Nutr* 1987;41:199-208.

Lawson M, Thomas M, Hardiman A. Dietary and lifestyle factors affecting plasma vitamin D levels in Asian children living in England. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 268-272.

Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Hakola P, Viikari J. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:746-751.

Lehtonen-Veromaa MKM, Mottonen TT, Nuotio IO, Irjala KMA, Leino AE, Viikari JSA. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-year prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1446-1453.

Lieberman UA, Samuel R, Halabe A, Kauli R, Edelstein S, Weisman Y, Papapoulos SE, Clemens TL, Fraher LJ, O'Riordan JL. End-organ resistance to 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 1980;1(8167):504-506.

Lind L, Wengle B, Ljunghall S. Blood pressure is lowered by vitamin D (alphacalcidol) during long-term treatment of patients with intermittent hypercalcaemia. A double blind placebo controlled study. *Acta Med Scand* 1987;222:423-427.

Lind L, Lithell H, Skarfors E, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure by treatment with alfacalcidol. A double-blind, placebo-controlled study in subjects with impaired glucose tolerance. *Acta Med Scand* 1988;223:211-217.

Lipkin M, Newmark H, Boone CW, Kelloff GJ. Calcium, vitamin D and colon cancer. *Cancer research* 1991;51:3069-3070.

Lips P. Vitamin D Deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001;22:477-501.

Lips P, Hackeng WHL, Jongen MJM, van Ginkel FC, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocr Metab* 1983;57:204-206.

Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJM, Rubertus A, van der Vijgh WJF, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and elderly control subjects. *Am J Clin Nutr* 1987;46:1005-1010.

Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos JC, Hackeng WHL, Delmas PD, van der Vijgh WJF. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:644–650.

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Int Med* 1996;124:400-406.

Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HAP, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporosis Int* 1999;9:394-397.

Lloyd T, Chinchilli VM, Johnson-Rollings N, Kieselhorst K, Egli DF, Marcus R. Adult female hip bone density reflects teenage sports-exercise patterns but not teenage calcium intake. *Pediatrics* 2000;106:40-44.

Lo CW, Paris PW, 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.

Lund B, Sørensen OH, Lund B, Melsen F, Mosekilde L. Vitamin D metabolism and osteomalacia in patients with fractures of the proximal femur. *Acta Orthop Scand* 1982, 53:251-254.

MacGregor GA, Cappuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *J Hyperten* 1993;11:781-785.

Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining Vitamin Insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-806.

Markestad T, Hesse V, Siebenhuner M, Jahreis G, Aksnes L, Plenert W, Aarskog D. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium, and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1987;46:652-658.

Marx SJ, Swart EG Jr, Hamstra AJ, DeLuca HF. Normal intrauterine development of the fetus of a woman receiving extraordinarily high doses of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1138-1142.

Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Diabetologia* 1999;37:552-558.

McCarron DA, Morris CD, Bukoski R. The calcium paradox of essential hypertension. *Am J Med* 1987;82:27-33.

Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-277.



- Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002;17:709-715.
- Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001;12:931-935.
- Misselwitz J, Hesse V, Markestad T. Nephrocalcinosis, hypercalciuria and elevated serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in children. Possible link to vitamin D toxicity. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:637-643.
- Mosekilde L. Vitamin D, Osteomalacia and Renal Osteodystrophy. Leo Pharmaceutical, Copenhagen 2001:41.
- Mosekilde L, Kassem M. Calciummetaboliske sygdomme og forstyrrelser i fosfat- og magnesiumstofskiftet. I: Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Mucalegg (eds). *Medicinsk Kompendium, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 2004, 2345.*
- Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EAF. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801-1804.
- Müller K, Haahr PM, Diamant M, Rieneck K, Kharazmi A, Bendtzen K. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine* 1992;4:506-512.
- Mølgård C, Michaelsen KF. Are 12-13 y old Danish girls vitamin D deficient? *Calcif Tissue Int* 2002;70:379.
- Nagpal S, Lu J, Boehm MF. Vitamin D analogs: mechanism of action and therapeutic applications. *Curr Med Chem*. 2001;8:1661-1679.
- Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BEC. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1577-1581.
- Nehama H, Wientroub S, Eisenberg Z, Birger A, Milbauer B, Weisman Y. Seasonal variation in paired maternal-newborn serum 25-hydroxyvitamin D and 24,25 dihydroxyvitamin D concentrations in Israel. *Isr J Med Sci* 1987;23:274-277.
- Nemere I, Zhou LX, Norman AW. Nontranscriptional effects of steroid hormones. *Receptor* 1993;3:277-291.
- Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1687-1692.

Nishimura K, Shima M, Tsugawa N, Matsumoto S, Hirai H, Santo Y, Nakajima S, Iwata M, Takagi T, Kanda Y, Kanzaki T, Okano T, Ozono K. Long term hospitalisation during pregnancy is a risk factor for vitamin D deficiency in neonates. *Journal of Bone Mineral Metabolism* 2003;21:103-108.

Nordiska näringsrekommendationer. Nordiska Ministerrådet, Köpenhamn 1996, Nord 1996:28.

Norman AW. Intestinal calcium absorption: a vitamin D-hormone-mediated adaptive response. *Am J Clin Nutr* 1990;51:290-300.

Oginni LM, Worsfold M, Oyelami OA, Sharp CA, Powell DE, Davie MW. Etiology of rickets in Nigerian children. *J Pediatr* 1996;128:692-694.

Ooms ME. Osteoporosis in elderly women: vitamin D deficiency and other risk factors. Ph.D thesis. Amsterdam: Vrije University 1994.

Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJF, Poop-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Min Res* 1995;10:1177-1184.

Pan WH, Wang CY, Li LA. No significant effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and calcium metabolism in elderly Chinese. *Chinese J Phys* 1993;36:85-94.

Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:560-569.

Parfitt AM. Osteomalacia and related Disorders. In: Avioli LV, Krane SM (eds). *Metabolic Bone Diseases and Clinically Related Disorders*. San Diego, Academic Press 1998, 327-386.

Pedersen A. 80-åriges ernæringsstatus – og relationen til fysisk funktionsevne. 80-års undersøgelsen 1994/95. Ph.d.-afhandling. Københavns Universitet, Danmark, 2001.

Pedersen P, Michaelsen KM, Molgaard C. Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. *Acta Paediatr* 2003; 92: 87-90.

Peehl DM, Krishnan AV, Feldman D. Pathways mediating the growth-inhibitory actions of vitamin D in prostatic cancer. *J Nutr*. 2003;133,2461S-2469S.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:87-92.

Pinette KV, Yee YK, Amegadzie BY, Nagpal S. Vitamin D receptor as a drug discovery target. *Mini Rev Med Chem* 2003;3:193-204.

Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-1470.

Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:928-1016.

Pointon JJ, Francis MJ, Smith R. Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentrations of rabbit skeletal muscle. *Clin Sci* 1979;57:257-263.

Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez A, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989;18:392-397.

Rao D, Villanueva A, Mathews M et al.: Histological evaluation of vitamin D-depletion in patients with intestinal malabsorption or dietary deficiency. In: Frame B, Potts JT (eds) *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Amsterdam, Excerpta Medica. 1983 pp 224-226.

Rasmussen L, Hansen GL, Hansen E, Koch B, Mosekilde L, Mølgård C, Sørensen OH, Ovesen L. Vitamin D. Bør forsyningen i den danske befolkning bedres? Veterinær- og Fødevarerdirektoratet publikation nr. 246, 1998.

Rehman PKM. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pedr* 1994;40:58.

Reichel H, Koeffler P, Norman AW. The role of vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989;320:980-991.

Reichrath J, Muller SM, Kerber A, Baum HP, Bahmer FA. Biologic effects of topical calcipotriol (MC 903) treatment in psoriatic skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:19-28.

Rejnmark L, Jorgensen ME, Pedersen MB. Vitamin D insufficiency in Greenlanders on a westernized fare. Ethnic differences in calcitropic hormones between Greenlanders and Danes. *Calcif Tiss Int* 2004 Jan 8 (Epub ahead of print).

Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D depleted rats. *Kidney Int* 1978;13:189.

Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ* 2002;166:1517-1524.

Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res* 1995;10:675-682.

Sahota O, Masud T, San P, Hoskin DJ. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocr (Oxf.)* 1999;51:217-221.

Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1317S-1324S.

Saville P. Changes in bone mass with age and alcohol. *J Bone and Joint Surg* 1965; 47A:492-499.

SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, Scientific Committee on Food, The European Commission, Dec. 2002.

Schwartz GG. Multiple sclerosis and prostate cancer: what do their similar geographies suggest? *Neuroepid* 1992;11:244-254.

Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (hypothesis). *Anticancer Res* 1990;10:1307-1311.

Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeswar BL, Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> from 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:391-395.

Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels: a community-based study. *Int J Epidemiology* 1990;19:559-563.

Scragg R, Holdaway I, Jackson R, Lim T. Plasma 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its relation to physical activity and other heart disease risk factors in the general population. *Ann Epidemiol* 1992;2:697-703.

Scragg R, Khaw KT, Murphy S. Effect of winter oral vitamin D<sub>3</sub> supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:640-646.

Segaert S, Bouillon R. Vitamin D and regulation of gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:347-354.

Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002;86:147-149.

Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willet WC. Intake of dietary products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2002;94:1301-1311.

Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and action in muscle. *J Biol Chem* 1985;260:8882-8891.

- Simpson RU, Weishaar RE. Involvement of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in regulating myocardial metabolism: Physiological and pathological actions. *Cell Calcium* 1988;9:285-292.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D supplementation on fracture risk: population-based, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis International* 2004;15:S8 (abstract).
- Solanki T, Hyatt RH, Kemm JR, Hughes EA, Cowan RA. Are elderly Asians in Britain at a high risk of vitamin D deficiency and osteomalacia? *Age Ageing* 1995;24:103–107.
- Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991;100:143-149.
- Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *AJDC* 1985;139:1134-1137.
- Stamp, TCB, Haddad, JG, Twigg, CA. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D and ultraviolet light as determinants for circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet* 1977;1(8026):1341-1343.
- Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Walton SL, Chick P, Di Carlantonio M, Zajac JD, Flicker L. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:195-201.
- Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with a lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large population based case control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-1134.
- Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy is associated with lower risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000;43:1093-1098.
- Stephens WP, Klimiuk PS, Berry JL, Mawer EB. Annual high-dose vitamin D prophylaxis in asian immigrants. *Lancet* 1981;28:1199-1202.
- Stephens WP, Klimiuk PS, Warrington S, Taylor JL. Observations on the dietary practices of Asians in the United Kingdom. *Hum Nutr Appl Nutr* 1982;36:438-444.
- Stern PH, Taylor AB, Bell NH, Epstein S. Demonstration that circulating 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D is loosely regulated in normal children. *J Clin Invest* 1981;68:1374-1377.
- Strazzullo P. The renal leak in primary hypertension: pathophysiological aspects and clinical implications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991;1:98-103.

- Stripp C, Overvad K, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Møller S, Tjønneland A. Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate. *J Nutr* 2003;133:3664-3669.
- Sørensen OH, Lund B, Saltin BJ, Lund RB, Andersen L, Hjorth F, Melsen F, Mosekilde L. Myopathy in bone loss of ageing: Improvement by treatment with 1- $\alpha$ -hydroxycholecalciferol and calcium. *Clinical Science* 1979;56:157-161.
- Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, Lipkin MS, Holick MF. 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet* 2001;357:1673-1674.
- The EURODIAB Substudy 2 study group: Vitamin D supplementation in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51-54.
- Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-1707.
- Tjellesen L, Hummer L, Christiansen C, Rodbro P. Serum concentration of vitamin D metabolites during treatment with vitamin D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> in normal menopausal women. *Bone Miner* 1986;1:407-413.
- Toss G, Almqvist S, Larsson L, Zetterqvist H. Vitamin D deficiency in welfare institutions for the aged. *Acta Med Scand* 1980;208:87-89.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-475.
- Tylavsky F, Ryder K, Li R, Park V, Carbone L. Vitamin D Sores., PTH and VDR Tag1 genotype are associated with gain in whole body bone mass in pubertal children. *J Bone Mineral Res* 2003;18:S297.
- van Lente F. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2000;293:31-52.
- Vieth RW. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-856.
- Vieth R, Chan P-C R, Macfarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001;73:288-294.
- Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrin Metab* 2003;88:185-191.

Vir SC, Love AHG. Vitamin D status of elderly at home and institutionalized in hospital. *Int J Vitam Nutr Res* 1978;48:123–130.

Vitamin D Expert Panel Meeting, October 11-12, 2001, Atlanta, Georgia. Final report.

Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr* 2003;133:2425S-2433S.

Whitlatch LW, Young MV, Schwartz GG, Flanagan JN, Burnstein KL, Lokeshwar BL, Rich ES, Holick MF, Chen TC. 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase activity is diminished in human prostate cancer cells and is enhanced by gene transfer. *J Ster Biochem Mol Biol* 2002;81:135-140.

Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, Wright D, Latif M, Davidson RN. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphism on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case control study. *Lancet* 2000;355:618-621.

Zeghoud F, Thoulon JM, Gillet JY, Chabert P, Garabedian M. Effects of sunlight exposure on vitamin D status in pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1991;20:995-996.

Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, Walrant-Debray O, Boutignon H, Garabédian M. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 1997;65:771-778.

Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-572.

Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:105-112.

# D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres

En arbejdsgruppe nedsat af Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning vurderer, at der er behov for at øge indtaget af D-vitamin især i særlige risikogrupper af den danske befolkning.

D-vitamin adskiller sig fra de øvrige vitaminer, idet kroppen kan danne det selv, når huden bestråles med sollys. Solbestråling er vores vigtigste kilde til D-vitamin. Ved tilstrækkelig solesponering har man ikke behov for at få D-vitamin gennem kosten. Men i nordlige lande som Danmark kan man kun danne D-vitamin via solbestråling i sommerhalvåret. Lav D-vitaminstatus forekommer hyppigt i den voksne befolkning, især blandt ældre, hvor op imod 80 pct. får for lidt D-vitamin, og hvor op imod 25 pct. har egentlig D-vitaminmangel. Mange mørklødede indvandrere får D-vitaminmangel ved emigration til Nordeuropa.

Arbejdsgruppen vurderer, at ældre over 65 år bør have et dagligt tilskud med 10 mikrogram vitamin D pr. dag og plejehjemsboere et tilskud på 20 mikrogram vitamin D pr. dag, begge i kombination med kalcium. Mørklødede indvandrere bør have et dagligt tilskud på 10 mikrogram vitamin D pr. dag. Da danskerne generelt har lav indtagelse af D-vitamin og kun danner D-vitamin gennem huden i sommerhalvåret, bør den gennemsnitlige indtagelse løftes til det anbefalede niveau. Denne indtagelse er svær at opnå gennem kostændringer, men kan opnås ved målrettet berigelse af kosten.