

D-vitamin

Opdatering af videnskabelig evidens for sygdomsforebyggelse og anbefalinger



D-vitamin

Opdatering af videnskabelig evidens for
sygdomsforebyggelse og anbefalinger

Udarbejdet af:

Heddie Mejborn
Rikke Andersen
Lea Bredsdorff
Christine Brot
Jette Jakobsen
Kirstine Suszkiewicz Krogholm
Leif Mosekilde
Christian Mølgaard
Anja Olsen
Lars Rejnmark
Ole Snøgaard
Jannet Svensson
Per Solberg Sørensen
Betina Heinsbæk Thuesen
Hans Christian Wulf
Lone Banke Rasmussen

D-vitamin. Opdatering af videnskabelig evidens for sygdomsforebyggelse og anbefalinger

1. udgave, juni 2010

Copyright: DTU Fødevareinstituttet

Foto: Colourbox

ISBN: 978-87-92158-72-7

Rapporten findes i elektronisk form på adressen:

www.food.dtu.dk

Fødevareinstituttet

Danmarks Tekniske Universitet

Mørkhøj Bygade 19

DK-2860 Søborg

Tlf. +45 35 88 70 00

Fax +45 35 88 70 01

Indhold

Forord	5
Deltagere i arbejdsgruppen	6
Sammendrag	7
Summary	9
Indledning	11
D-vitamins biologiske effekter	11
D-vitamins betydning for cellecyklus	12
D-vitamin og det inflammatoriske og immunologiske respons	12
Anbefalinger vedrørende D-vitaminindtag	14
Indtaget af D-vitamin fra kosten	14
D-vitaminstatus	16
Sæsonvariation i D-vitaminstatus og betydningen heraf	19
Sol og D-vitamin	21
D-vitaminstatus – den analytiske vinkel og dens indflydelse på tolkning af data	23
D-vitaminstatus – analysemetoder	23
Referencemetoder og referencematerialer	23
Metodesammenligninger	23
Betydning for sammenligning mellem studier	24
D-vitamins betydning for muskuloskeletal sundhed, fald- og frakturrisiko	25
D-vitamin og risiko for fald	25
D-vitamin og frakturrisiko	30
D-vitamin og forebyggelse af kræft	37
D-vitamin og forebyggelse af astma og allergi	40
Astma	40
Allergi	40
D-vitamin og forebyggelse af hjertekarsygdom	42
D-vitamin og forebyggelse af diabetes	43
Type 1 diabetes mellitus	43
Type 2 diabetes mellitus	44
D-vitamin og forebyggelse af multipel sklerose	46
D-vitamin og forebyggelse af infektiøse sygdomme	48
Øvre luftvejsinfektioner og virusinfektioner (influenza, HIV)	48
Tuberkulose	48
D-vitamin og risiko for død	51
Risici ved høje D-vitaminindtag	52
Hypervitaminose D og hyperkalkæmi	52
Toksiske doser af D-vitamin	52
Udsatte grupper	52

Akut toksicitet.....	53
Reproduktionstoksicitet.....	53
Øvre sikre grænser for D-vitaminindtag.....	53
Diskussion	54
Konklusion	58
Referencer	60
Forkortelser.....	82

Forord

Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning udgav i 2004 en rapport med titlen "D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres". Rapporten var skrevet af en faglig arbejdsgruppe, der skulle vurdere viden om den danske befolknings D-vitaminindtag og -status. Konklusionen var dengang, at D-vitaminstatus i store dele af befolkningen generelt var lav, og at det ville være sundhedsmæssigt fordelagtigt, hvis befolkningens gennemsnitlige D-vitaminindtag gennem kosten blev øget til 7,5 µg per dag (300 IE). Der blev identificeret grupper i befolkningen med risiko for D-vitaminmangel: personer over 65 år, plejehjemsboere, indvandrere med mørk hud og personer som undgår sollys. Arbejdsgruppen opfordrede til følgende tiltag: Personer i risikogrupperne blev opfordret til at øge indtaget af D-vitamin ved hjælp af kosttilskud. For at afhjælpe den lave D-vitaminstatus i den generelle befolkning pegede arbejdsgruppen på muligheden af at indføre obligatorisk berigelse af visse fødevarer.

Siden rapportens udgivelse er der publiceret en række studier, som har bidraget med ny viden om D-vitaminstatus og D-vitamins mulige sygdomsforebyggende effekt. Fødevarestyrelsen har derfor bedt DTU Fødevareinstituttet, Afdeling for Ernæring om at nedsætte en faglig arbejdsgruppe til at opdatere rapporten fra 2004.

Arbejdsgruppen blev nedsat med henblik på at gennemgå ny viden og vurdere, om der er behov for at justere/udvide de eksisterende D-vitaminanbefalinger. Samtidig skulle gruppen undersøge/vurdere forskellige muligheder for at øge befolkningens og risikogruppernes D-vitaminindtag og komme med anbefalinger herfor.

Arbejdsgruppen anmodes om at belyse følgende:

1. D-vitaminstatus i den danske befolkning, inklusiv risikogrupper som fx ældre, plejehjemsboere, personer med mørk hud eller personer der går tildækket.
2. Behovet for at justere/udvide de eksisterende D-vitaminanbefalinger i forhold til rapporten fra 2004. Bør befolkningen fx tilrådes et D-vitamintilskud om vinteren?
3. Forskellige muligheder for at øge befolkningens og risikogruppernes D-vitaminindtag, fx inddragelse af solanbefalinger, berigelse, kosttilskud hele eller dele af året.
4. Cost-benefit analyse på forskellige scenarier/modeller.

Punkt 4 så arbejdsgruppen sig ikke i stand til at honorere.

Nærværende rapport er resultatet af arbejdsgruppens arbejde.

Juni 2010

Lone Banke Rasmussen

Formand for arbejdsgruppen

Inge Tetens

Forskningschef, Afd. for Ernæring, Fødevareinstituttet, DTU

Deltagere i arbejdsgruppen

Lic.agro. Heddie Mejborn, Afd. for Ernæring, Fødevareinstituttet (faglig sekretær)

Forsker, cand.scient, PhD Rikke Andersen, Afd. for Ernæring, Fødevareinstituttet

Cand.scient Lea Bredsdorff, Afd. for Toksikologi og Risikovurdering, Fødevareinstituttet

Overlæge, PhD Christine Brot, Sundhedsstyrelsen

Seniorforsker Jette Jakobsen, Afd. for Fødevarekemi, Fødevareinstituttet

PhD-stud. Kirstine Suszkiewicz Krogholm, Afd. for Toksikologi og Risikovurdering, Fødevareinstituttet

Professor, dr.med. Leif Mosekilde, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, THG, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital

Lektor, læge, PhD Christian Mølgaard, Institut for Human Ernæring, Københavns Universitet

Post doc. Anja Olsen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

Afdelingslæge, PhD, dr.med. Lars Rejnmark, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, THG, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital

Overlæge Ole Snorgaard, Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Professor, dr.med. Per Solberg Sørensen, Skleroseklinikken, Rigshospitalet

Afdelingslæge, PhD Jannet Svensson, Børneafdelingen, Herlev Hospital

Cand.scient (humanbiologi), PhD-stud. Betina Heinsbæk Thuesen, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed

Professor, overlæge, dr.med. & dr. pharm. Hans Christian Wulf, Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Seniorforsker, cand.scient, PhD Lone Banke Rasmussen, Afd. for Ernæring, Fødevareinstituttet (formand)

Sammendrag

Siden 2004 hvor Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning udgav rapporten "D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres" er der publiceret en række studier angående D-vitamins mulige sygdomsforebyggende effekter. Fødevarestyrelsen bad derfor DTU Fødevareinstituttet, Afdeling for Ernæring om at nedsætte en faglig arbejdsgruppe til at gennemgå den eksisterende viden og komme med forslag til justerede anbefalinger til den almene, raske befolkning. Den ny rapport lægger hovedvægten på resultater fra randomiserede, kontrollerede studier, men inkluderer dog også resultater fra andre typer undersøgelser, hvor det skønnes relevant.

En ny opgørelse af danskernes kostvaner viser, at indtaget af D-vitamin i den danske befolkning er lavere end anbefalet. Der findes ikke repræsentative data for D-vitaminstatus i den danske befolkning, og den optimale koncentration i blodet diskuteres fortsat. Status afhænger endvidere af den anvendte analysemetode. De tilgængelige data viser, at D-vitaminmangel vurderet som en 25OHD-koncentration i blodet (plasma eller serum) under 25 nmol/l især er udbredt blandt danskere over 70 år og personer med mørk hud. Blandt voksne, ikke ældre danskere ses egentlig D-vitaminmangel, dvs. en 25OHD-koncentration i blodet under 25 nmol/l sjældent om sommeren, mens op til 10% ligger under om vinteren. (Bruges 50 nmol/l som grænse har op til 40% blandt voksne en ikke-optimal D-vitaminstatus om vinteren, og 4-14% om sommeren)

På baggrund af litteraturen er det ikke muligt at sige, om sæsonsvingninger i blodets indhold af 25OHD med lave værdier om vinteren og højere om sommeren har betydning for den raske del af befolkningen.

Solstråling er den vigtigste kilde til D-vitamin hos mennesker. Om sommeren er det de små hverdagsdoser, der er væsentlige, mens solbadning og solforbrænding (hudrødme) ikke giver et større bidrag. Solbeskyttelse tilrådes, og har ikke indflydelse på D-vitaminstatus.

Der er god biologisk dokumentation for, at såvel D-vitamin som PTH påvirker muskelfunktionen. I kliniske studier er det dokumenteret, at mangel på D-vitamin fører til en forringet muskelfunktion og muskelsvaghed, som er reversibel ved tilførsel af D-vitamin. Tillige er det dokumenteret, at tilskud med D-vitamin (i kombination med kalcium) dosis-afhængigt mindsker risikoen for fald. Dog kan anvendelse af meget høje doser øge faldrisikoen.

Mangel på D-vitamin fører til sekundær hyperparathyreoidisme, der resulterer i øget knogleomsætning med en mindsket knoglemineraltæthed og en øget risiko for fraktur, fordi knoglernes styrke mindskes. Meta-analyser af interventionsstudier udført som RCT har dokumenteret, at tilskud med D-vitamin (i kombination med kalcium) mindsker risikoen for fraktur. Dog kan anvendelse af meget høje doser administreret en gang årlig have den modsatte effekt.

Evidensen for sammenhænge mellem D-vitamin og udvikling af kræft er endnu utilstrækkelig. På baggrund af de publicerede studier er det umuligt at skelne mellem den reelle virkning af D-vitamin og konfundering af andre livsstilsforhold. Negative effekter af høje D-vitamin-niveauer i blodet kan ikke fuldt udelukkes.

Et indtil videre relativt begrænset antal videnskabelige undersøgelser peger på, at D-vitamintilskud kan have potentiel negativ betydning for udvikling af allergi, mens der både er indikationer for en positiv og en negativ betydning af D-vitamintilskud for udvikling af astma. Resultaterne har imidlertid ikke været konsistente, og der foreligger endnu ikke resultater af randomiserede studier. Man kan således ikke med den foreliggende viden konkludere, om D-vitamin påvirker risikoen for udvikling af allergi eller astma.

I tværnsnitsundersøgelser er 25OHD-niveauet uafhængigt inverst associeret til risikoen for hjertekarsygdom. En beskyttende effekt af D-vitamintilskud fandtes dog ikke i et randomiseret, kontrolleret studie. Større randomiserede, kontrollerede studier savnes til afklaring af sammenhængen mellem D-vitamintilskud og hjertekarsygdom.

Der er fundet association mellem D-vitamintilskud og risikoen for type 1 diabetes, men der er ingen sikker evidens for, at D-vitaminindtaget påvirker risikoen for at udvikle type 1 diabetes eller forløbet af sygdommen.

Nogle, men ikke alle studier har fundet en positiv association mellem D-vitaminmangel og type 2 diabetes, men betydningen af dette og den eventuelle effekt af kalcium- og D-vitamintilskud er uafklaret.

Der er nogle indikationer for, at D-vitamin har betydning for modtageligheden af multipel sklerose, og at D-vitamin måske kan modulere sygdomsaktiviteten ved multipel sklerose, men der mangler randomiserede studier, der evt. kan bekræfte, om D-vitamintilskud kan nedsætte risikoen for multipel sklerose.

Der er dokumenteret biologiske mekanismer, der evt. kan forklare en fordelagtig effekt af bedret D-vitaminstatus på øvre luftvejsinfektioner, influenza og TB, og epidemiologiske undersøgelser støtter en sådan effekt. De foreliggende randomiserede kliniske undersøgelser er imidlertid få og giver varierende resultater. Der savnes store dobbelt-blindede, randomiserede, velplanlagte kliniske undersøgelser i relevante populationer.

Resultatet af randomiserede studier har ikke vist en øget dødelighed ved tilskud med D-vitamin i kombination med kalcium, men en tendens til nedsat dødelighed.

I Danmark anses 50 µg (2000 IE) D-vitamin per dag som den øvre sikre grænse for voksne inkl. gravide og ammende, mens et indtag på 25 µg (1000 IE) D-vitamin per dag er den øvre sikre grænse for børn.

Samlet set mangler der dokumentation for en forebyggende effekt af D-vitamin på andet end fald og frakturer.

På baggrund af den eksisterende viden tilrådes befolkningen en livsstil, der kan medvirke til at forebygge D-vitaminmangel. Det anbefales at spise 200-300 g fisk om ugen samt få soleksponering i 5-30 minutter nogle gange om ugen i sommerhalvåret. Det skal i denne forbindelse pointeres, at solbestrålingen aldrig bør være af så lang varighed, at den fører til rødme af huden, da det øger risikoen for hudkræft.

Arbejdsgruppen har diskuteret fordele og ulemper ved D-vitaminberigelse af kosten. Efter en samlet vurdering anbefaler arbejdsgruppen D-vitaminberigelse af kosten. En væsentlig forudsætning for at en berigelse vil have effekt er, at den dækker samtlige produkter inden for en eller flere fødevarergrupper, således at det ikke kræver et bevidst tilvalg fra forbrugerens side at få de berigede produkter. Det er væsentligt at en berigelsesprogram monitoreres.

Personer som får meget lidt soleksponering af huden enten på grund af meget lidt ophold udendørs eller på grund af tildækkende påklædning (altid lange bukser el.lign og lange ærmer) og personer med mørk hud bør anbefales et D-vitamintilskud på 10 µg (400 IE) per dag. Personer over 70 år, personer med øget risiko for osteoporose samt personer på plejehjem bør anbefales 20 µg (800 IE) D-vitamin per dag i kombination med 800-1000 mg kalcium med henblik på forebyggelse af fald og frakturer. Endelig foreslås at den nuværende anbefaling om tilskud til alle over 65 år ændres til at omfatte alle over 60 år. Et mindretal af arbejdsgruppens medlemmer er dog imod sidstnævnte anbefaling.

Der mangler fortsat meget viden inden for D-vitaminområdet og arbejdsgruppen opfordrer til, at der igangsættes randomiserede kontrollerede undersøgelser, som kan bidrage til at afklare om der er en kausal sammenhæng mellem D-vitaminindtag og risikoen for sygdom.

Summary

In 2004 the Danish Food and Veterinary Research published the report "D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres" (Vitamin D status in the Danish population should be improved). Since then results from several studies on possible health effects of vitamin D have been published. Thus, the Danish Veterinary and Food Administration has asked DTU National Food Institute, Division of Nutrition to appoint a scientific working group to evaluate existing evidence and if necessary provide scientific advice for adjustment of the current recommendations for the general, healthy population. The new report is mainly based on results from randomised, controlled studies. However, other studies are included if they were considered pertinent.

A recent representative study among Danes showed that the mean dietary vitamin D intake is lower than recommended. No representative data on vitamin D status in the general population were available, and the optimum blood concentration is continuously being debated. Besides, vitamin D status in blood depends on the method of analysis. Vitamin D deficiency, defined as 25OHD in blood (plasma or serum) below 25 nmol/l, is predominantly disseminated in Danes above 70 years of age and in dark skinned people. In adults, not elderly Danes vitamin D deficiency is rare during summer, whereas up to 10% may be deficient during winter. If 50 nmol/l is used as a cut-off point, about 40% of adults have a non-optimal status during the winter and 4-7% during the summer.

No data exist for an evaluation of the importance of seasonal variation in blood 25OHD in the healthy population.

Studies suggest that sun irradiation is the most important source for vitamin D in humans. During the summer small daily doses are important, while sun bathing and sun burning (skin redness) do not contribute further to vitamin D production. Sun protection is recommended and has no influence on vitamin D status.

Both vitamin D and PTH affect muscle function. Clinical studies show that vitamin D deficiency may result in impaired muscle function and muscle weakness, which may be reversible by addition of vitamin D to the diet. Studies have shown that vitamin D supplementation (in combination with calcium) dose-dependently reduce the risk for falls. However, very high doses can increase the risk for falls.

Vitamin D deficiency creates secondary hyperparathyroidism that further results in an increased bone turnover and decreased bone mineral density. This may lead to an increased risk for fractures due to reduced bone strength. Meta-analyses of randomised, controlled intervention studies have shown that vitamin D supplements (in combination with calcium) may reduce the risk for fractures. However, administration of a very high dose once a year may have the opposite effect.

Based on published studies it is impossible to distinguish between the actual effect of vitamin D and confounding lifestyle. Negative effects of high blood vitamin D levels cannot fully be excluded. Insufficient scientific evidence is available for assessing an association between vitamin D and cancer.

A relative limited amount of scientific studies suggest a potential negative effect of vitamin D for development of allergy. Indications of both positive and negative effects of vitamin D exist in relation to the development of asthma. The results, however, have not been consistent, and randomised studies are lacking. Thus, based on current knowledge it is not possible to conclude on the effect of vitamin D for allergy or asthma development.

Several cross-sectional studies suggest an inverse association between blood level of 25OHD and risk of heart disease. However, a single randomised, controlled study showed no protecting effect of vitamin D supplementation, and larger controlled intervention studies are needed to clarify the effect of vitamin D supplement on heart disease.

Associations between vitamin D supplement and risk for type 1 diabetes has been shown but evidence for an effect of vitamin D intake on development or progress of the disease is lacking. Some but not all studies

showed a positive association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes. The importance of this and the possible effect of calcium and vitamin D supplementation are un-clarified.

There are some indications that vitamin D has a role in multiple sclerosis susceptibility, and that vitamin D might modulate the disease activity in multiple sclerosis. However, randomised studies to confirm if vitamin D supplement may decrease the risk for multiple sclerosis are lacking.

Biological mechanisms explaining a positive effect of vitamin D status on upper respiratory infections, influenza and tuberculosis exist, and are supported by epidemiological studies. Existing randomised, clinical studies are few, and they give varying results. Thus, large, double-blind, randomised clinical studies in relevant populations are lacking.

The results of randomised studies have not shown an increased mortality from vitamin D supplementation in combination with calcium, but a tendency for decreased mortality.

In Denmark, a daily average intake of 50 µg (2000 IU) vitamin D is considered the upper safe limit for adults including pregnant and lactating women, while an average intake of 25 µg (1000 IU) per day is the upper safe limit for children.

Overall, the working group concludes that only scientific evidence for a preventive effect of vitamin D supplement on fall and fractures exists.

Based on the current knowledge a lifestyle that may prevent vitamin D deficiency is recommended for the general population. It is recommendable to consume 200-300 g of fish per week and to be exposed to the sun for 5-30 minutes several times a week. The duration of sun exposure should never result in skin redness, since this may increase the risk of cancer.

The working group discussed advantages and disadvantages of vitamin D food fortification. The overall conclusion was that vitamin D fortification of food is recommended. The working group considers that an important condition for an effective food fortification is that it covers all products within one or more food groups. This would ensure that consumers will be exposed to fortified products without making a deliberate choice. Further, that it is recommendable to monitor the effects of any fortification programme.

The working group concludes that subjects getting very little sun exposure on the skin, either due to limited outdoor exposure or to clothing habits (always long legged trousers and long sleeved tops) and dark skinned subjects should be recommended a vitamin D supplement of 10 µg (400 IU) per day. Persons above 70 years of age, subjects with increased risk of osteoporosis, and nursing residents should be recommended a daily vitamin D supplement of 20 µg (800 IU) in combination with 800-1000 mg calcium for prevention of fall and fractures. Finally, the current recommendation about supplementation with 10 µg vitamin D per day for people older than 65 years is extended to all persons older than 60 years old. A minority of the working group members do not support the latter recommendation.

Overall, the working group concludes that the scientific evidence of the role of vitamin D in disease prevention is limited and recommends that randomised, controlled studies are conducted to clarify the possible causal connections between vitamin D intake and risk of disease.

Indledning

Der er publiceret en lang række videnskabelige artikler omhandlende D-vitamin de seneste år, ligesom der i medierne og populærvidenskabeligt har været meget fokus på D-vitamin. Flere af artiklerne, ikke mindst inden for de sidstnævnte typer, har givet indtryk af, at D-vitamin nærmest er et "vidundervitamin", der er i stand til at forebygge en lang række alvorlige sygdomme. Vi har i denne rapport lagt hovedvægten på resultater fra randomiserede, kontrollerede interventionsundersøgelser ang. D-vitamin og sygdomsforebyggelse, frem for formodede effekter fundet i observationelle undersøgelser. Da der findes relativt få randomiserede undersøgelser omhandlende andre sygdomme end frakturer, er der dog også inkluderet resultater fra andre typer undersøgelser, hvor det er skønnet relevant. Endvidere er der lagt vægt på undersøgelser, der ser på indtagelsen af D-vitamin, typisk i form af D-vitamintilskud, frem for D-vitaminstatus.

D-vitamins biologiske effekter

Hovedparten af kroppens D-vitamin stammer fra den endogene syntese i huden, hvor D-vitamin (cholecalciferol) dannes, når huden udsættes for UVB-stråler i bølgelængden 290-315nm. I Danmark indeholder sollyset kun stråler med denne bølgelængde i sommerhalvåret, hvorfor der ikke sker nogen syntese af D-vitamin i vinterhalvåret. En mindre del (ca. 10-20%) af kroppens D-vitamin tilføres med kosten, hvor særligt fede fisk er rige på D-vitamin (Jenab et al, 2009). Endelig kan D-vitamin tilføres gennem kosttilskud, som indeholder enten cholecalciferol (vitamin D₃) eller ergocalciferol (vitamin D₂ - som er plantederiveret). Effekten af vitamin D₂ og D₃ anses i store træk for at være ensartet, om end en del nyere studier tyder i retning af, at vitamin D₂ nedbrydes hurtigere i kroppen, hvorfor vitamin D₂ i dag anses for at være mindre potent end vitamin D₃ (Armas et al, 2004; Leventis et al, 2009). Efter at være dannet i huden eller tilført med kosten deponeres D-vitamin i fedtvæv eller aktiveres gennem 2 på hinanden følgende hydroxyleringsprocesser (Wortsman et al, 2000). D-vitamin, som er deponeret i fedtvævet, kan efterfølgende frigives til cirkulationen i perioder, hvor tilførslen/nydannelsen af D-vitamin er nedsat som fx i vinterhalvåret. D-vitamin aktiveres ved først at blive hydroxyleret i 25-positionen, hvorved 25-hydroxyvitamin D (25OHD) dannes. Hydroxyleringen sker i leveren og anses for at være substratafhængig dvs. ikke underlagt hormonal regulering, hvorfor plasma koncentrationen af 25OHD kan tages som udtryk for kroppens D-vitaminstatus. Efterfølgende hydroxyleres 25OHD i 1-positionen, hvorved der dannes 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D), der anses for den fysiologisk aktive D-vitaminmetabolit. Gennem mange år har det været kendt, at enzymet, som er ansvarlig for den endelige hydroxylering (1 α -hydroxylasen), er lokaliseret til nyretubuli, og at fx nyreinsufficiens fører til en reduceret mængde aktivt D-vitamin. I løbet af de seneste år er det imidlertid vist, at 1 α -hydroxylasen tillige er til stede i en lang række andre celletyper end nyretubuli, og at D-vitamin aktiveres lokalt i disse celler, som også indeholder vitamin D receptorer (VDR), hvilket har ført til en stor interesse for mulige såkaldte non-klassiske D-vitamineffekter (Zehnder et al, 2001; Holick, 2007; Bikle, 2009). Mulige non-klassiske effekter af D-vitamin er således undersøgt i relation til en række forskellige sygdomsprocesser, herunder betydning af D-vitamin for udviklingen af autoimmune-, magline-, hjertekar- og infektionssygdomme. Resultaterne fra en række *in vitro*- og dyreeksperimentelle studier har vist, at de non-klassiske effekter af D-vitamin kan tilskrives en betydning af D-vitamin for cellers cyklus samt det inflammatoriske og immunologiske respons (Bikle, 2009).

De klassiske effekter af D-vitamins betydning for den muskuloskeletale sundhed er velbeskrevne. D-vitamin er af væsentlig betydning for den intestinale kalciumabsorption, og mangel på D-vitamin fører til en nedsat kalciumabsorption, som hos børn resulterer i rachitis (engelsk syge) og hos voksne i osteomalaci (Bouillon et al, 2003). Mangel på D-vitamin fører endvidere til sekundær hyperparathyreoidisme, hvor plasmaniveauet af parathyreoideahormon (PTH) øges med henblik på at sikre en acceptabel plasmakoncentration af kalcium. PTH øger mobiliseringen af kalcium fra knoglevævet, hvilket kompenserer for den nedsatte intestinale kalciumabsorption. Flere kliniske studier af nyere dato tyder i retning af, at en del af de skadelige effekter af mangel på D-vitamin muligvis kan tilskrives såvel et forhøjet niveau af PTH som en direkte effekt af lave D-vitaminkoncentrationer (Sambrook et al, 2004). Foruden effekter på skelettet har D-vitamin en velbeskrevet betydning for muskulaturen, hvor mangeltilstande fører til nedsat muskelstyrke, der særligt kommer til udtryk i form af proksimal myopati (Boland, 1986). Hos patienter med D-vitaminmangel har muskelbiopsier vist atrofi af type II muskelfiber, og elektrofysiologiske undersøgelser har vist et abnormt kontraktions- og relaxationsmønster (Sørensen et al, 1979).

D-vitamins betydning for celleyklus

D-vitamin udøver sin virkning på celleyklus gennem såvel genome effekter som ikke-genome effekter. D-vitamin bindes til VDR som efterfølgende danner et kompleks (en heterodimer) med den retinoide X receptor (RXR). Komplekset (VDR-RXR) bindes dernæst til et specifikt responselement (VDRE), som er lokaliseret i promotorregionen af bestemte gener. VDREs er påvist på mere end 200 forskellige gener, hvorved D-vitamin påvirker gentransskriptionen (Dusso et al, 2005; Holick, 2007). I forskellige celletyper er sådanne genome effekter af D-vitamin vist at være af betydning for celleyklus, herunder cellers evne til at proliferere og differentiere (Pols et al, 1990). I forskellige celletyper er D-vitamin vist at påvirke specifikke enzymesystemer, som kan være af betydning for udvikling af neoplasier. I såvel normalt som malignt transformeret brystvæv er D-vitamin vist at påvirke aromatase enzymet, som forårsager en lokal syntese af østrogen, således at D-vitamin dosisafhængigt mindsker aromataseaktiviteten (Krishnan et al, 2010). Effekten er vævsspecifik idet D-vitamin i knoglevævet – i modsætning til brystvævet – er i stand til at opregulere aromataseaktiviteten (Krishnan et al, 2010). I celler fra colon-rectal tumorer er D-vitamin vist at øge ekspressionen af DICKKOPF-1 proteinet, der fungerer som en tumorsupressor, mens ekspressionen af DICKKOPF-4 proteinet hæmmes, hvorved cellernes evne til at migrere og invadere omkringliggende væv mindskes (Swami et al, 2000; Krishnan et al, 2010). Det er velkendt, at D-vitamin tillige udøver ikke-genome effekter på transporten af kalcium over tarmmukosa og forårsager åbning af kalciumkanaler i plasmamembranen på en række celletyper (Nemere et al, 1993; Walters, 2004). Tillige tyder studier af nyere dato i retning af, at D-vitamin er af betydning for forskellige enzymesystemer, som reguleres gennem en ikke-genom mekanisme og bl.a. kan være af betydning for celleyklus. Studier udført med VDR knockout-mus har således vist, at D-vitamin angiveligt er i stand til at øge cellers apoptosetilbøjelighed gennem en ikke-genom virkningsmekanisme (Welsh et al, 1998).

D-vitamin og det inflammatoriske og immunologiske respons

In vitro studier har vist, at D-vitamin dosis-afhængigt mindsker syntesen af pro-inflammatoriske cytokiner som tumor nekrotiserende faktor (TNF)-alfa og interleukin (IL)-6 i humane monocytter mens syntesen af anti-inflammatoriske cytokiner som IL-10 øges (Müller et al, 1992; Canning et al, 2001). En opregulering af IL-10 syntesen hæmmer udviklingen af T helper (Th)-1 celler, som er ansvarlige for den T-celle medierede destruktion ved autoimmune sygdomme som dissemineret sklerose, rheumatoid arthritis, type 1 diabetes mellitus og inflammatoriske tarmsygdomme (Rigby et al, 1987; Adorini, 2005; Mathieu & Badenhoop, 2005; Daniel et al, 2008; Adorini & Penna, 2009; Jeffery et al, 2009). Tillige påvirker D-vitamin det inflammatoriske respons gennem en effekt på prostaglandin (PG) systemet således, at D-vitamin mindsker syntesen af PG ved at hæmme cyclooxygenase-2 (COX-2)-enzymet samtidigt med at der sker en opregulering af enzymet, som degraderer PG (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenasen)(Krishnan & Feldman, 2010). I tumorceller er PG vist at stimulere cellevækst ved at hæmme cellernes apoptosetilbøjelighed samtidigt med, at PG stimulerer angiogenesis. Da T-lymphocytter og makrofager i tumorvæv er vist at secernere en øget mængde pro-inflammatoriske cytokiner, som bl.a. stimulerer COX-2 enzymet, er det muligt, at D-vitamin kan hæmme tumorprogression gennem såvel en mindsket syntese af pro-inflammatoriske cytokiner som ved direkte at mindske mængden af PG i tumorvævet (Kundu & Surh, 2007; Ono, 2008). En tilsvarende antiinflammatorisk virkning kan muligvis forklare andre effekter af D-vitamin, som kan være relateret til en tilstand med *low grade inflammation*, herunder vaskulære kalcifikationer, adipositas, hypertension og insulinresistens (Xiang et al, 2005; Zittermann et al, 2005; Foss, 2009).

Flere studier tyder i retning af, at D-vitamin er af betydning for risikoen for at pådrage sig infektionssygdomme (White, 2008; Yamshchikov et al, 2009). Infektion med mikroorganismer fører til syntese af forskellige antimikrobielle peptider (AMP), som har til hensigt at eliminere infektionen, herunder cathelicidin og defensin (Wang, 2004; Gombart, 2005; Adams, 2006; Gombart, 2009). *In vitro* studier har vist at D-vitamin opregulerer AMP syntesen, og at dette er af betydning for evnen til at bekæmpe forskellige infektioner som tuberkulose, luftvejsinfektioner og influenza (Cannell et al, 2006; Liu et al, 2007; Hewison, 2008; Hansdottir et al, 2010; Yamshchikov et al, 2009).

Konklusion

I celle- og dyreeksperimentelle studier er der påvist en lang række mulige molekylærbiologiske effekter af D-vitamin. Resultaterne fra studierne tyder i retning af, at D-vitamin er af betydning for såvel celleproliferation som differentiering tillige med, at D-vitamin er i stand til at påvirke det inflammatoriske og immunologiske

respons gennem en effekt på syntesen af bl.a. forskellige cytokiner. Hvis disse effekter kan vises at være klinisk meningsfulde, betyder det, at D-vitamin er af generel biologisk betydning for opretholdelse af normale fysiologiske processer, og forstyrrelser i D-vitaminskiftet må formodes at kunne være årsag til udvikling af sygdom.

Anbefalinger vedrørende D-vitaminindtag

De gældende anbefalinger for D-vitaminindtagelse er formuleret i Nordic Nutrition Recommendations 2004 (NNR, 2004). Anbefalingerne for indtag er følgende:

6-23 måneder	10 µg/dag (400 IE)
2-60 år	7,5 µg/dag (300 IE)
>61 år	10 µg/dag (400 IE)
Gravide	10 µg/dag (400 IE)
Ammende	10 µg/dag (400 IE)

Derudover anbefales spædbørn et dagligt tilskud på 10 µg (400 IE) per dag fra 2 uger. Endvidere anbefales personer over 65 år med lidt eller ingen solesponering et tilskud på 10 µg (400 IE) per dag udover indtaget fra kosten.

Som supplement til de nordiske næringsstofanbefalinger blev i 2004 vedtaget følgende anbefalinger om tilskud, som er gældende i Danmark:

Alle personer over 65 år anbefales et tilskud på 10 µg (400 IE) per dag (hvis man ikke får mælk eller andre mælkeprodukter, bør der suppleres med 500-1000 mg kalcium).

Plekehjemsbeboere anbefales et tilskud på 20 µg (800 IE) per dag i kombination med 800-1000 mg kalcium.

Alle med "mørk hud", alle der går tildækket samt personer, som ikke bliver eksponeret for solen, anbefales et tilskud på 10 µg (400 IE) per dag.

Indtaget af D-vitamin fra kosten

Senest publicerede data for D-vitaminindtagelse i Danmark er fra den landsdækkende kostundersøgelse med data indsamlet i perioden 2003-2008 (Pedersen et al, 2010). Indtaget ses i tabel 1.

Tabel 1. Indtag af D-vitamin (µg/dag) i perioden 2003-2008; gennemsnit, spredning og percentiler.

Gruppe	Antal (n)	Gennemsnit	s.d.	Percentiler		
				Median	10	90
Drenge						
4-9 år	253	2,3	1,5	1,9	1,1	3,9
10-17 år	265	2,8	2,5	2,1	1,2	4,7
Mænd						
18-75 år	1569	3,8	3,5	2,8	1,5	7,2
Piger						
4-9 år	229	2,2	1,6	1,7	1,1	3,8
10-17 år	330	1,9	1,7	1,5	0,8	3,3
Kvinder						
18-75 år	1785	3,1	2,6	2,2	1,1	6,5
Børn						
4-9 år	482	2,3	1,6	1,8	1,1	3,9
10-17 år	595	2,3	2,1	1,7	0,9	4,1
Voksne						
18-75 år	3354	3,4	3,1	2,5	1,2	6,9

Som det fremgår, er indtaget lavt i forhold til det anbefalede i alle grupper. Ovenstående resultat er på linje med resultatet fra tidligere kostundersøgelser. Det er de animalske fødevarer, der bidrager til indtaget af D-vitamin, og D-vitaminindholdet i fødevarerne afhænger af dyrenes opvækstbetingelser. Den væsentligste kilde til D-vitamin er fede fisk, og et øget indtag af fede fisk vil øge D-vitaminindtagelsen, men det vil i praksis være vanskeligt at indtage de anbefalede mængder D-vitamin ved at spise 200-300 g fisk om ugen, som er den mængde, der anbefales.

Udover kosten får vi D-vitamin gennem kosttilskud. Data indsamlet i perioden fra 2000-2004 viste, at 72% af drengene (4-10 år; n=399) og 73% af pigerne (4-10 år; n=384) tog en multivitaminmineraltablett med et typisk D-vitaminindhold på 10 µg (400 IE). Hos unge mellem 11 og 24 år tog henholdsvis 42% og 39% (mænd n=463, og kvinder n=573) multivitaminmineraltabletter. Hos voksne var de samme tal ca. 42% og 51% (mænd n=1920, og kvinder n=2111). Det typiske indhold af D-vitamin i multivitaminmineraltabletter for personer over 11 år er 5 µg (200 IE) per dagsdosis. De opgivne procenttal er for brugere af kosttilskud, ikke nødvendigvis daglige brugere. I samme undersøgelse opgav 1,5% at de tog et kosttilskud med kun D-vitamin, og 6,7% tog kalcium (D-vitaminindhold i disse var ikke specificeret). Dertil kom et mindre antal, som tog levertran. Regnes indtaget fra kosttilskud med, er den totale mediane D-vitaminindtagelse hos voksne danskere 4,7 µg (188 IE) per dag for mænd og 4,9 µg (196 IE) per dag for kvinder (Spagner, 2007).

I en anden undersøgelse, hvor data var indsamlet i 2004-2005, angav 0,6%, at de tog rene D-vitamintilskud og 7,9% at de tog kalciumtabletter med D-vitamin (upublicerede resultater). Undersøgelsen omfattede 3570 personer; kvinder i 4 aldersgrupper (18-22 år, 30-35 år, 40-45 år og 60-65 år) samt mænd i aldersgruppen 60-65 år. Blandt personer over 60-65 år tog 14,8% D-vitamintilskud evt. i kombination med kalcium.

I en undersøgelse fra Århus omhandlende risiko for brystkræft i relation til D-vitaminstatus (Rejnmark et al, 2009) udfyldte 2456 kvinder i perioden 2003-2007 et spørgeskema, som bl.a. omhandlede brug af vitamintilskud. Samlet rapporterede 1344 (54%) kvinder, at de indtog vitaminpræparater, som indeholder D-vitamin. Ca. en tredjedel (n=414) oplyste, at de kun indtog vitaminpræparaterne i vinterhalvåret. Brug af D-vitamintilskud var mest udbredt blandt de ældre deltagere i undersøgelsen. Blandt kvinder i alderen 17-40 år rapporterede 40% indtag af vitaminpræparater med D-vitamintilskud, mens 52% af kvinderne i alderen 40-60 år og 71% af kvinderne over 60 år rapporterede indtag af vitamintilskud indeholdende D-vitamin.

En mindre undersøgelse fra Kolding udført i 2008 viste, at blandt 163 hjemmeboende over 60 år tog 25% kosttilskud med D-vitamin. Efter en lokal indsats var der i 2009 36% blandt 129 hjemmeboende over 64 år, som tog tilskud med D-vitamin (Høegh, upubl.).

En undersøgelse blandt 129 plejehjemsbeboere på forskellige sjællandske plejehjem viste, at 19% fik tilskud med D-vitamin, men at kun 7% fik 20 µg per dag (Beck, upubl.).

Blandt 443 plejehjemsbeboere i Kolding var der i 2008 35%, som tog separat tilskud med D-vitamin, mens tallet efter en lokal indsats var steget til 49% blandt 474 plejehjemsbeboere (Høegh, upubl.). Det fremgår ikke hvilken mængde D-vitamin de fik.

Konklusion

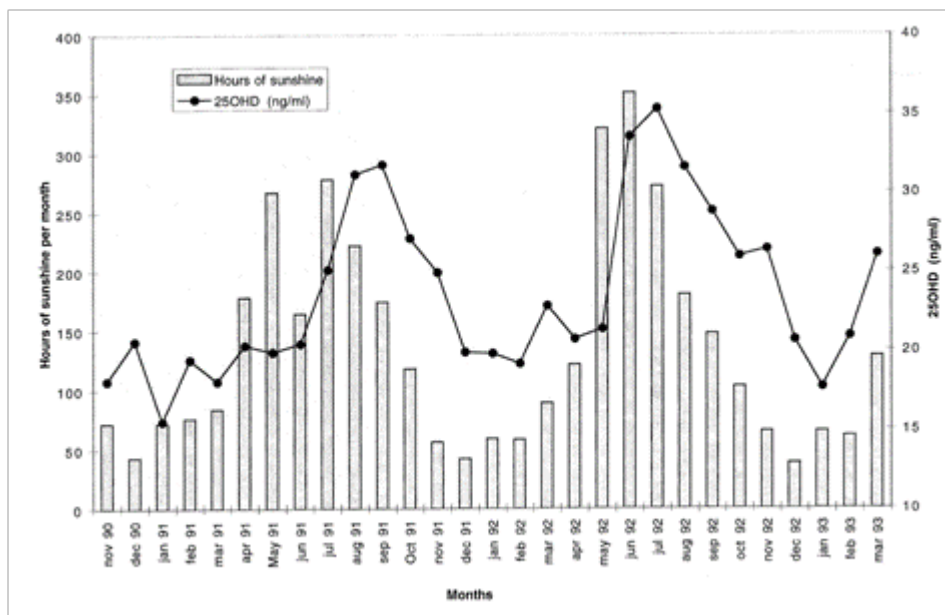
Indtaget af D-vitamin i den danske befolkning er lavere end anbefalet. Kostændringer kan øge indtagelsen, men det er vanskeligt at øge indtagelsen til det anbefalede niveau, hvis der samtidig skal tages hensyn til øvrige kostanbefalinger. En stor del af befolkningen tager kosttilskud i form af multivitaminer/mineraltabletter. Der mangler nyere opgørelser over brugen af D-vitamintilskud i befolkningen.

D-vitaminstatus

D-vitaminstatus måles som koncentrationen af 25-hydroxyvitamin D (25OHD) i blodet (serum eller plasma). Status afhænger af solesponering samt indtaget af D-vitamin fra kost og kosttilskud. Herudover har bl.a. alder og hudfarve betydning.

Der er diskussion af, hvor cut-off skal være, men det ligger ikke i denne arbejdsgruppes regi at diskutere og fastlægge denne. I Danmark anses p.t. en plasmakoncentration af 25OHD under 50 nmol/l som D-vitamininsufficiens og en koncentration under 25 nmol/l som D-vitaminmangel, mens en koncentration under 12,5 nmol/l er tegn på svær D-vitaminmangel. Man skal være opmærksom på, at 25OHD-niveauet afhænger af analysemetode.

D-vitaminstatus varierer med årstid, se figur 1. I tabel 2 ses D-vitaminstatus i forskellige danske populationer. Der findes ikke repræsentative tal for D-vitaminstatus i den danske befolkning, men udfra de tilgængelige data, ligger 3-7% af raske, ikke ældre kvinder, hvor data blev indsamlet hele året under 25 nmol/l. Om sommeren ligger meget få raske, voksne under 25 nmol/l, mens 6-10% ligger under 25 nmol/l om vinteren. Hos samme gruppe ligger 4-14% under 50 nmol/l om sommeren, mens op til 40% ligger under om vinteren. Hos personer over 70 år er disse tal noget højere, mens næsten alle personer af pakistansk eller arabisk oprindelse, både mænd og kvinder, ligger under 50 nmol/l året rundt.



Figur 1. Årstidsvariation i D-vitaminstatus hos raske kvinder (Brot et al, 2001). ng/ml kan omregnes til nmol/l ved at multiplicere med 2,5. (Figuren viser sammenhængen mellem antal solskinstimer og serum-25OHD).

D-vitaminstatus var på 54 nmol/l hos kvinder, der regelmæssig fik solesponering, men ikke tog vitamintilskud, mens den hos kvinder, der tog vitaminpiller var 62 nmol/l (Brot et al, 2001). I en anden undersøgelse var plasmakoncentration af 25OHD 68 ± 24 nmol/l hos kvinder, der tog tilskud med D-vitamin, mens den var 58 ± 26 nmol/l hos dem, der ikke tog tilskud (Rejnmark et al 2009).

Konklusion

Der findes ikke repræsentative data for D-vitaminstatus i den danske befolkning, og den optimale koncentration i blodet diskuteres fortsat. Status afhænger endvidere af den anvendte analysemetode. De tilgængelige data viser, at D-vitaminmangel vurderet som en 25OHD-koncentration i blodet (plasma eller serum) under 25 nmol/l især er udbredt blandt danskere over 70 år og personer med mørk hud. Blandt voksne, ikke ældre danskere ses egentlig D-vitaminmangel, dvs. en 25OHD-koncentration i blodet under 25 nmol/l sjældent om sommeren, mens op til 10% ligger under om vinteren. Bruges 50 nmol/l som grænse har op til 40% blandt voksne en ikke-optimal D-vitaminstatus om vinteren, og 4-14% om sommeren.

Tabel 2. D-vitaminstatus i forskellige danske populationsgrupper (kaukasiere, hvor intet andet er nævnt).

Gruppe	Alder* (år)	Antal personer	Sæson	25OHD analyse-metode	25OHD tærskelværdi (nmol/l)	Andel under tærskelværdi (%)	25OHD*# (nmol/l)	Reference
Små børn								
Piger, baby, primært kaukasiere	9 måneder	127	Hele året?	Chemilumine-scent assay	37,5 50	2 9	79 (22)	Østergård, 2009
Drenge, baby, primært kaukasiere	9 måneder	128	Hele året?	Chemilumine-scent assay	37,5 50	3 13	76 (23)	Østergård, 2009
Piger og drenge, arabisk oprindelse	0-8	41	Vinter	RIA, Diasorin	25	46	26 (3)	Glerup et al, 2004
Piger og drenge	0-8	25	Vinter	RIA, Diasorin	25	-	40 (3)	Glerup et al, 2004
Piger	10-11	225	Hele året	HPLC	-	-	42-44 ^s (17)	Mølgaard et al, 2010
Større børn								
Piger	12,5 (0,5)	59	Vinter	HPLC	25 50	51 93	24 (9;57)	Andersen et al, 2005
Piger, pakistansk oprindelse	12 (10;15)	37	Hele året	HPLC	10 25 50	46 88 95	11 (2;52)	Andersen et al, 2008
Piger (12) og drenge (8)	6-14	10 10	Vinter	RIA, Diasorin	-	-	34 (3) 32 (4)	Schou et al, 2003
Piger, arabisk oprindelse	9-16	15	Vinter	RIA, Diasorin	25	81	12 (3)	Glerup et al, 2004
Drenge, arabisk oprindelse	9-16	12	Vinter	RIA, Diasorin			18 (3)	Glerup et al, 2004
Piger og drenge	9-16	93	Vinter	RIA, Diasorin	25	-	32 (0,3)	Glerup et al, 2004
Voksne								
Kvinder, efter fødsel	31 (20-42)	89	Forår	Enzyme immunoassay, OCEIA	25 50	0 14	81 (54;111)	Møller et al, 2006
Kvinder, efter fødsel	31 (20-42)	86	Sensommer	Enzyme immunoassay, OCEIA	25 50	0 7	91 (71;116)	Møller et al, 2006
Kvinder, efter fødsel	31 (20-42)	85	Vinter	Enzyme immunoassay, OCEIA	25 50	6 28	58 (40;74)	Møller et al, 2006
Kvinder, arabisk oprindelse	32 (1)	60	Hele året	RIA	-	-	7 (1)	Glerup et al, 2000a
Kvinder, kaukasiske muslimer	37 (3)	10	Hele året	RIA	-	-	18 (2)	Glerup et al, 2000a
Kvinder	36 (2)	44	Hele året	RIA	-	-	47 (5)	Glerup et al, 2000a
Kvinder, pakistansk oprindelse	36 (19;52)	115	Hele året	HPLC	10 25 50	40 84 97	12 (4;56)	Andersen et al, 2008
Mænd, pakistansk oprindelse	38 (19;62)	95	Hele året	HPLC	10 25 50	13 65 95	21 (7;56)	Andersen et al, 2008
Kvinder, postmenopausale	45-58	2016	Hele året	Competitive assay with rachitic rat binding protein	25 50	7 40	63	Brot et al, 2001

Gruppe	Alder* (år)	Antal personer	Sæson	25OHD analyse-metode	25OHD tærskelværdi (nmol/l)	Andel under tærskelværdi (%)	25OHD*# (nmol/l)	Reference
Kvinder, voksne og ældre	51 (17-87)	2626	Hele året	LC-MS/MS	25 50	5,3 31,0	62 (7;177)	Rejnmark (upubl.)
Kvinder, voksne og ældre	51 (17-86)	1477	Vinter	LC-MS/MS	25 50	6,7 38,1	57 (8;177)	Rejnmark (upubl.)
Kvinder, voksne og ældre	50 (17-87)	1149	Sommer	LC-MS/MS	25 50	3,4 21,8	69 (7;175)	Rejnmark (upubl.)
Kvinder og mænd, bloddonorer	?	203	Sommer	?	25 50	0 4	?	Klinisk Biokemisk Afd., Århus Amtssygehus (upubl.)
Kvinder og mænd, bloddonorer	?	189	Vinter	?	25 50	10 33	?	Klinisk Biokemisk Afd., Århus Amtssygehus (upubl.)
Kvinder og mænd: Inuit Nuuk, trad. Inuit Nuuk, west. Inuit DK, west. Kaukasiere DK	22-62	188	Sommer	RIA, Diasorin	40	23 74 47 33	53 (3) 32 (2) 44 (2)	Rejnmark et al, 2004
Kvinder og mænd: Inuit Nuuk, trad. Inuit Nuuk, west. Inuit DK, west. Kaukasiere DK	22-62	188	Sommer	RIA, Diasorin	40	42 81 77 52	41 (3) 29 (2) 30 (2) 38 (2)	Rejnmark et al, 2004
Ældre								
Kvinder, postmenopausale kaukasiere?	64 (50-82)	315	?	RIA, Diasorin	25 50 80	9 39 78	57 (40;78)	Rejnmark et al, 2008
Kvinder, ældre	71,6 (1,4)	53	Vinter	HPLC	25 50	17 55	48 (13;92)	Andersen et al, 2005
Kvinder, ældre	71,6 (1,4)	52	Sensommer	HPLC	25 50	0 19	67 (35;79)	Andersen et al (upubl.)
Kvinder og mænd, ældre	80	231	?	Immunoassay – IDS	30	24	49	Pedersen, 2001
Kvinder og mænd, ældre	>65	104	?	RIA, Diasorin	50	80	36 (19)	Larsen, 2002
Kvinder og mænd, plejehjemsbeboere Patienter?	81 (9)	94	-	Competitive binding assay	12,5	44	24 (20)	Egsmose et al, 1987

* Gennemsnit (standard afvigelse) eller median (interval eller percentiler)

Plasma eller serum

\$ Variation i baselineværdier for 3 grupper; SD er 17 nmol/l for alle grupper

Sæsonvariation i D-vitaminstatus og betydningen heraf

Det er velkendt, at der på populationsniveau i mange lande beliggende i en vis afstand fra ækvator er sæsonvariation i serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) med de højeste værdier i de solrige måneder, se figur 1 i forrige kapitel.

Det underbygger, at den endogene syntese af vitamin D₃ i huden er en afgørende faktor for D- vitaminstatus. Man regner med, at syntesen i huden hos befolkningen i Vesteuropa generelt er ansvarlig for 80-90% af D-vitamin tilførslen (Prentice et al, 2008) med store individuelle forskelle. På vore breddegrader er der kun D-vitaminsyntese i huden i sommerhalvåret fra april til oktober.

Som i andre nordlige lande har undersøgelser fra Danmark også vist en klar sæsonvariation i 25OHD for både voksne (Lund & Sørensen, 1979; Brot et al, 2001) og større børn (Andersen et al, 2005). I et af studierne lå vinterværdierne hos pubertetspiger gennemsnitligt på det halve (ca. 30 nmol/l) af sommerværdierne (ca. 60 nmol/l) (Mølgaard et al, upublicerede data). Der var ikke en tilsvarende omvendt variation i parathyreoideahormon (PTH) (Mølgaard et al, upublicerede data). Hos danske spædbørn på 9 mdr. er der fundet et generelt højt niveau af 25OHD på omkring 77 nmol/l med en beskedne sæsonvariation (Ostergard, 2009).

Hvad betyder det for et individ at ligge lavt i D-vitaminstatus om vinteren for derefter at have helt normal status om sommeren? Spørgsmålet er svært at besvare, idet der ikke foreligger klare studier, der belyser langtidskonsekvenserne af en sådan variation. Svaret vil formentlig også afhænge af, hvilket organ man taler om. Det er i et studium fra det amerikanske forsvar fundet, at incidensen af insulinafhængig diabetes er størst om vinteren (Gorham et al, 2009). Man anfører, at det bør undersøges, om det skyldes lav D-vitaminstatus.

Når man ser på knoglerne, kunne man forestille sig, at en mulig negativ effekt af varierende D-vitaminstatus var størst hos ældre personer, idet et eventuelt ekstra tab af knogler om vinteren formentlig ikke gendannes om sommeren. Hos ældre er der fundet en sammenhæng mellem lav D-vitaminstatus og frakturer (Looker & Mussolino, 2008; Cauley et al, 2009). I hvilken grad sæson spiller ind er mindre klart. I et norsk studium med lav energi håndledsfrakturer fandtes ingen sæsoneffekt på indendørsfrakturer, mens der var flest udendørsfrakturer om vinteren (Øyen et al, 2009), hvilket sandsynligvis primært skyldes andre forhold end D-vitaminstatus. Der blev ikke målt D-vitaminstatus. Hos individer i vækst er det muligt, at det hænger anderledes sammen, idet børn normalt har en ret stor *catch-up* kapacitet med hensyn til at genvinde tabt tilvækst i forbindelse med fx sygdom. Teoretisk kunne man derfor forestille sig, at en beskedne reduceret knogletilvækst i vinterhalvåret vil indhentes i sommerhalvåret, når et begrænsende 25OHD-niveau er erstattet af et højere niveau. Man må derfor formode, at eventuelle negative følger af sæsonvariationen med meget lave 25OHD-værdier om vinteren er størst hos ældre. Negative følger af lav 25OHD kunne muligvis skyldes forhøjet serum-PTH. Der er i mange studier fundet en invers sammenhæng mellem 25OHD i blodet og serum-PTH også hos større børn (Guillemand et al, 1999). Forhøjede PTH værdier regnes for en risikofaktor i forhold til osteoporose i ældre, hvide befolkninger (Prentice et al, 2008). Om det samme gør sig gældende for andre etniske grupper er ikke klart (Prentice, 2008). PTH stiger normalt i puberteten, hvorfor en forhøjet værdi i den alder meget vel kan have andre implikationer (Tylavsky et al, 2007; Prentice et al, 2008). I et enkelt studium er det fundet, at børn med lav blod 25OHD-værdi (<45 nmol/l), havde større knogletilvækst end dem med høje værdier (>85 nmol/l) (Tylavsky et al, 2007), mens det i andre studier er fundet at lav 25OHD i blodet gav lavest knogletilvækst (Lehtonen-Veromaa et al, 2002).

Hos nyfødte er der i et studium fundet lavere knoglemineralindhold (BMC) og højere serum-osteocalcin i børn født om sommeren sammenlignet med børn født om vinteren (Namgung et al, 1992; Namgung et al, 1994). Det blev tolket som et udtryk for at D-vitaminstatus hos moderen var vigtigt i den tidlige graviditet.

Konklusion

På baggrund af litteraturen er det ikke muligt at sige, om sæsonsvingninger i blodets indhold af 25OHD med lave værdier om vinteren og højere om sommeren har betydning for den raske del af befolkningen. Nogle studier viser en højere frakturrisiko om vinteren. Det er muligt, at en effekt bl.a. afhænger af alder, men også

andre forhold som fx etnicitet og kost har formentlig betydning. Der er fundet højere diabetes incidens om vinteren. Om det skyldes lavere D-vitaminstatus vides ikke.

Sol og D-vitamin

Solstråling er den vigtigste kilde til D-vitamin hos mennesker. Under bestrålingen af huden dannes prævitamin D₃, der herefter omdannes til det aktive hormon 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) fortrinsvis i lever og nyrer. Plasma koncentrationen af 25-hydroxyvitamin D (25OHD) har lang halveringstid og bruges til monitorering af organismens D-vitaminstatus. Op imod 90% af menneskets behov menes at blive dækket gennem soleksponeering (Holick, 2007).

Kun de kortbølgede ultraviolette stråler (UVB) er i stand til at danne D-vitamin (CIE, 2006; Norval et al, 2010). UVB er kun i mindre grad til stede i sollys om vinteren i Danmark, ligesom intensiteten bliver meget lav om vinteren, og da vi yderligere, på grund af kulde, ikke blotter huden i vinterhalvåret, er D-vitaminsyntesen minimal om vinteren. Vi tærer altså på det mulige D-vitaminoverskud, vi har oplagret om sommeren.

Medregnet det tilskud, der stammer fra kosten, kan man regne med et ugentligt fald i blodets 25OHD på 0,5-1 nmol/l gennem vinteren. Som en konsekvens svinger niveauet altså cyklisk henover året (Hyppönen & Power, 2007). I Danmark har vi fundet, at plasma-25OHD-niveauet begynder at stige medio april og synes at være maksimalt lige efter sommerferien (august-september) (upubl. BBH, Hyppönen og Power, 2007).

Det antages almindeligvis, at soldosis og det bestrålede hudareal begge er af afgørende betydning for, hvor meget D-vitamin der dannes. UV-dosis skal imidlertid ikke være særlig høj, før en dosisforøgelse næsten ikke giver øget 25OHD-niveau i blodet (Bogh et al, 2010a). Det bestrålede hudareals størrelse har kun betydning for effekten på D-vitaminsyntesen ved meget lave UV-doser, der kan fås på et par minutter midt på dagen om sommeren (Bogh et al, 2010b). Den ultraviolette dosis, der skal til at danne D-vitamin, er i alle tilfælde meget lavere end den dosis, der giver rødme af huden (Bogh et al, 2010a). I overensstemmelse med dette har man heller ikke fundet en relation til solforbrændinger eller strandophold, mens den totale UV-dosis (antal standard erythema doses, SED) modtaget i hverdagen har en klar relation til D-vitaminsyntesen (Thieden et al, 2009). Det er altså de små hverdagsdoser af små hudarealer (ansigt, arme), der er afgørende.

Det vides ikke, hvor ofte man skal/bør eksponeres for at opnå et ønsket D-vitaminsniveau (Rhodes et al, 2010), men soludsættelse ca. 10 minutter få gange ugentligt om sommeren på arme og ansigt giver en signifikant øgning af blodets indhold af 25OHD (Holick, 2007; Bogh et al, 2010b; McKenzie et al, 2009).

Effekten af bestrålingen afhænger i høj grad af, hvilket plasma-25OHD-niveau personen har på bestrålingstidspunktet. Hos personer med lavt niveau stiger 25OHD hurtigere og mere end hos personer, der har et højere niveau. Dette synes også at gælde for faldet om vinteren, der er større jo højere udgangspunktet er. Organismen sparer, når niveauet er lavt.

Generelt antages det, at hudpigment mindsker D-vitaminsyntesen ved soleksponeering, idet UVB absorberes af pigment. Dokumentation for denne effekt *in vivo* er imidlertid begrænset (Young, 2006). Et studium, hvor personerne var randomiserede efter D-vitaminstatus, har vist samme stigning hos hvide og mere pigmenterede personer uafhængigt af pigmenteringsgraden, selv om den mørke gruppe absorberede 2½ gang mere UVB i huden end de lyshudede (Bogh et al, 2010). Forsøget udførtes om vinteren på personer bosat i Danmark. Om erhvervet sommerpigmentering har indflydelse på D-vitaminsyntesen ved soleksponeering vides ikke.

På basis af disse iagttagelser må man antage, at det lave D-vitaminsniveau fundet blandt visse indvandrergupper skyldes genetiske forskelle eller forskelle i beklædningsvaner og soleksponeeringsvaner, der er forskellige fra traditionelle danske vaner.

Solarier udsender overvejende UVA-stråling (langbølget UV), der ikke danner D-vitamin i huden, men pigmenterer. Desuden udsender de fra 0,5-5% UVB stråling, der danner D-vitamin i huden (Thieden et al, 2008). Brug af solarier frarådes alligevel på grund af de veldokumenterede skadeeffekter (IARC, 2006).

Der har også været stillet spørgsmål til, om brugen af solcremer burde undlades, da disse absorberer UVB. Man har derfor formodet at brug af solcreme reducerer D-vitaminsyntesen i huden ved solesponering. Under laboratorieomstændigheder kan en sådan mindre effekt eftervises (Matsuoka et al, 1987). I undersøgelser på større persongrupper under naturlige forhold, hvor personerne har været randomiseret til solcreme eller placebo, eller hvor man har relateret til faktortid og brugshyppighed, har man ikke fundet at reduceret D-vitaminsiveau i blodet efter sommersæsonen er relateret til solcremebrug (Marks et al, 1995). I enkelte tilfælde har solcremebrugere oven i købet haft lidt højere D-vitaminsiveau (Kimlin et al, 2007). Dette skyldes formentlig, at man ved, at solcremebrugere også dyrker mere sol end ikke-brugere (Norval & Wulf, 2009).

Hudkræft (almindelig og malignt melanom) er et meget stort problem, og ca. en femtedel af befolkningen vil blive ramt. En reduktion af befolkningens ultraviolette eksponering er påkrævet. Øget eksponering som fx at udelade brug af solcreme, øge solariebrug eller solrejser for at øge D-vitaminstatus er hverken nødvendig eller tilrådelig. Øget solesponering om sommeren vil, som nævnt, bidrage meget lidt til øgning i D-vitaminsiveauet mens vinter solferier vil give et væsentligt bidrag, som dog ikke står i et rimeligt forhold til den øgede hudkræftisiko. De vedtagne råd om solbeskyttelse bør således fortsat følges.

Konklusion

Solstråling er den vigtigste kilde til D-vitamin hos mennesker. Om sommeren er det de små hverdagsdoser, der er væsentlige, mens solbadning og solforbrænding (hudrødme) ikke giver et større bidrag. Solbeskyttelse tilrådes, og har ikke indflydelse på D-vitaminstatus.

D-vitaminstatus – den analytiske vinkel og dens indflydelse på tolkning af data

D-vitaminstatus – analysemetoder

Analyse af 25-hydroxyvitamin D (25OHD) i plasma/serum omfatter en ekstraktion evt. efterfulgt af et oprensningstrin, og afsluttende detektion og kvantificering. Idet D-vitaminstatus er summen af 25-hydroxyvitamin D₂ og 25-hydroxyvitamin D₃, er det vigtigt, at en analysemetode bestemmer begge aktive D-vitaminmetabolitter. Detektion og kvantificering er gennem de sidste 25 år sket ved to principielt forskellige teknikker: enten ved brug af antistoffer eller ved væskechromatografi. Oprindeligt var alle metoder husmetoder dvs. udviklet på det enkelte laboratorium, men for metoderne baseret på brug af antistoffer (immunometriske metoder) er disse gennem årene erstattet af kommercielle kits dvs. som RIA, ELISA og chemiluminescens (DiaSorin, IDS og Nichols). De kemiske metoder er og bliver i dag stadig udviklet og valideret på det enkelte analyselaboratorium, hvor detektionsprincippet er enten UV evt. kombineret med DAD eller MS/MS.

For yderligere information om metoder henvises til referencerne (Lips et al, 1999; Glendenning et al, 2006; Lensmeyer et al, 2006; Jakobsen et al, 2009).

Referencemetoder og referencematerialer

For 25OHD er der ikke udvalgt en referencemetode og ej heller fastsat krav til korrekthed og præcision for anvendte analysemetoder på kliniske studier. Stökl et al (2009) har gjort et forsøg på at fastsætte krav til et referencemålesystem for området, hvor der opereres med, at en referencemetode har en præcision beregnet som $\%CV \leq 5\%$ og en korrekthed dvs. bias $\leq 1,7\%$, samt at et certificeret referencemateriale bør have en usikkerhed $\leq 1,7\%$. For rutinemetoder på kliniske laboratorier, som forventes benyttet i kliniske studier, er målet at præcisionen (CV) $\leq 10\%$ og en bias på $\leq 5\%$.

Certificeret referenceserum har været tilgængelig, men et nyt prøvemateriale er under certificering (<http://www.cstl.nist.gov/projects/fy06/food0683904.pdf>).

Metodesammenligninger

Det har siden 1989 været muligt for analyselaboratorier at foretage sammenligninger med andre analyselaboratorier gennem deltagelse i *Vitamin D External Quality Assessment Scheme* (DEQAS, Charing Cross Hospital, London, UK). Resultaterne herfra har gennem årene vist, at der er niveauforskelle mellem såvel forskellige leverandører af kommercielle kits, som mellem laboratorier der benytter samme kit. Generelt er variationen mellem laboratorier, der benytter samme analyseprincip/-kit, ændret fra ca. 20% i 2001 til ca. 10-17% i 2009 (DEQAS analyserapporter, upubliceret). Det betyder, at for en prøve med et indhold på 55 nmol 25OHD/l analyseret med samme metode, men udført på 2 forskellige laboratorier, vil det rapporterede resultat ligge i intervallet 40-70 nmol 25OHD/l i 95% af tilfældene.

For LC-MS/MS metoder viste et forsøg med brug af samme kalibreringsstandard, at variationen mellem laboratorierne for 25OHD kunne sænkes til 10%, såfremt laboratorierne benyttede en fælles kalibreringsstandard (Carter & Jones, 2009).

Udover DEQAS er der gennem de sidste 25 år foretaget forskellige deciderede metodesammenligninger (Jongen et al, 1984; Lips et al, 1999; Brinkley et al, 2004; Glendenning et al, 2006; Lensmeyer et al, 2006; Kimbal & Vieth, 2007; Chen et al, 2008; Jakobsen et al, 2009). I 1984 var resultatet af en sammenligning mellem 18 laboratorier, som benyttede CPBA eller RIA, at der var en gennemsnitlig CV på 35% (range 29-45%) for en prøve (Jongen et al, 1984). Den seneste sammenligning publiceret i 2009 (Cavalier et al, 2009) viser, at såfremt der udføres 5 bestemmelser med hver af metoderne: RIA(DiaSorin), Liaison (DiaSorin), Elecsys (Roche) og LC-MS/MS kan der opnås en CV på 16% (range 11-19%), mens Roth et al (2008) i en sammenligning mellem 5 kommercielle kit, 1 HPLC og 1 LC-MS/MS-metode fandt at IDS's enzymimmunoassay EIA (www.idsplc.com) fx gav 62% af niveauet for LC-MS/MS.

Over et større koncentrationsinterval har sammenligninger vist, at forskellen mellem HPLC- og RIA-metoder er afhængig af koncentrationen (Glendenning et al, 2006; Jakobsen et al, 2009).

I sammenligninger, hvor 25OHD₂ og 25OHD₃ skulle måles, har de kommercielle kits ikke udvist samme respons for de 2 vitamin D metabolitter, idet 25OHD₂ har givet lavere respons end 25OHD₃ i perioder for visse af de kommercielle kit (Brinkley et al, 2004; Glendenning et al, 2006), herunder et kommercielt kit, som er udviklet til kun at detektere 25OHD₃ (Elecys, Roche, Diagnostics Limited, West Sussex, UK).

Betydning for sammenligning mellem studier

Få studier har inkluderet korrektion for analytiske metodeforskelle inden sammenligning af resultater for effekter. I 1999 blev en metodesammenligning gennemført for at undersøge, hvorvidt analytiske metodeforskelle kunne forklare, at der ikke blev fundet samme effekt på risikoen for hoftebrud ved D-vitaminsupplementering på trods af at D-vitaminstatus tilsyneladende var på samme niveau ved start af de 2 studier. (Lips et al, 1999). Resultatet af metodesammenligningen viste, at de oprindelige startniveauer i de to studier på henholdsvis 33 nmol/l og 26 nmol/l 25OHD ville have været henholdsvis 18 nmol/l og 26 nmol/l såfremt samme analysemetode havde været anvendt. Disse nye startværdier blev anset som mulig årsag til, at der i studiet med den lave startværdi blev fundet en mindre faldrisiko, mens studiet med den høje værdi ingen effekt viste på antallet af hoftebrud.

For at korrigerer for metodeforskelle er resultaterne fra DEQAS programmet også til rådighed. Dawson-Hughes et al (2005) viste, at efter supplementering med 20; 20; 17,5 og 10 µg var D-vitaminstatus oprindelig målt til 100; 100; 112 og 54 nmol/l. Efter justering for metodeforskelle var værdierne 71; 71; 99 og 54 nmol/l.

Konklusion

Sammenligning mellem studier udført over de sidste 25 år er problematisk. Dels er der forskelle mellem de benyttede metoder, og dels er de anvendte metoder ikke nødvendigvis tilfredsstillende dokumenteret for korrekthed og præcision.

Et certificeret referencemateriale er under produktion, og for at minimere betydningen af forskelle mellem analysemetoderne, bør præcision og korrekthed i fremtiden dokumenteres ved brug af et certificeret referencemateriale. Herefter vil analyselaboratorier få en fælles reference, som vil gøre det muligt at sammenligne absolutte niveauer opnået i forskellige studier og dermed øge værdien af sammenligningerne imellem.

D-vitamins betydning for muskuloskeletal sundhed, fald- og frakturrisiko

Svær D-vitaminmangel fører til symptomklager relateret til et reduceret alment velbefindende, paræstesier i hænder og fødder, "uoverkommelighedsfølelse", "svaghed", "ondt over det hele/i muskler og knogler" samt depressive symptomer (Glerup & Eriksen, 1999; Pfeifer et al, 2002; Ahmed et al, 2009). Objektive fund ved mangel på D-vitamin omfatter nedsat muskelkraft med særligt proksimal myopati, der bl.a. kan komme til udtryk 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") (Skaria et al, 1975; Boland, 1986; Glerup et al, 2000b). Mangel på D-vitamin er vist at føre til atrofi af type II muskelfibre, og behandling af mangeltilstanden er vist at øge diameteren af type II muskelfibre (Sorensen et al, 1979; Boland, 1986; Sato et al, 2005).

D-vitaminreceptoren (VDR) er påvist i cellekernerne af tværstribet muskulatur (Simpson et al, 1985; Bischoff et al, 2001; Bischoff-Ferrari et al, 2004a), og binding af D-vitamin til receptorerne fører til proteinsyntese. Herved stimulerer D-vitamin bl.a. muskelcellernes optagelse af uorganisk fosfat, der anvendes til dannelse af energirige fosfatforbindelser, der er nødvendige for muskelcellernes kontraktilitet (Rodman & Baker, 1978; Bellido & Boland, 1991; Marcinkowska, 2001). Desuden er der påvist flere ikke-genome effekter koblet til fordelingen og reguleringen af intracellulært kalcium gennem membranlokaliserede D-vitaminreceptorer (De Boland et al, 1983; Pfeifer et al, 2002; Lips, 2006). Antallet af VDR falder med alderen, hvilket angiveligt er en medvirkende årsag til nedsat muskelstyrke hos ældre (Bischoff-Ferrari et al, 2004a). Foruden en direkte effekt af D-vitamin på muskelcellernes funktion fører D-vitaminmangel til sekundær hyperparathyreoidisme (SHPT). Der er påvist receptorer for parathyreoideahormon (PTH) i muskelceller, og overskud af PTH er vist bl.a. at øge nedbrydningen af muskelproteiner (Baczynski et al, 1985). Det er således sandsynligt, at den myopati, som er karakteristisk for D-vitaminmangel, kan tilskrives såvel en lav plasma 25-hydroxyvitamin D (plasma-25OHD) koncentration som en forhøjet koncentration af PTH (Pfeifer et al, 2002).

Adskillige tværsnits- og kohortestudier har demonstreret en association mellem D-vitaminstatus bedømt ud fra bestemmelse af 25OHD-koncentrationen og muskelstyrke/fysisk formåen (Bischoff et al, 1999; Bischoff et al, 2000; Dhesei et al, 2002; Bischoff-Ferrari et al, 2004b; Houston et al, 2007; Rinaldi et al, 2007; Kuchuk et al, 2009; Ward et al, 2009), om end andre tværsnitsstudier ikke har kunnet påvise en sådan sammenhæng (Annweiler et al, 2009a; Annweiler et al, 2009b). Tabel 3 viser en oversigt over de til dato publicerede randomiserede, kontrollerede studier (RCT) (n=9) som har undersøgt betydningen af tilskud med D-vitamin for muskelstyrken. I samtlige studier førte interventionen til en stigning i plasma-25OHD. I de fleste studier var den gennemsnitlige baseline plasma-25OHD-koncentration < 30 nmol/l (Cordless et al, 1985; Pfeifer et al, 2000; Bischoff et al, 2003; Dhesei et al, 2004), mens enkelte studier inkluderede personer med højere D-vitamin-niveauer (Kenny et al, 2003; Latham et al, 2003; Sato et al, 2005; Hajj Fuleihan et al, 2006; Pfeifer et al, 2009). Som det fremgår af tabel 3, er hovedparten af studierne udført på ældre individer, mens der kun foreligger et enkelt studium udført på piger i alderen 10-17 år (Hajj Fuleihan et al, 2006). I 3 af de publicerede studier kunne der ikke påvises nogen effekt af interventionen (Cordless et al, 1985; Kenny et al, 2003; Latham et al, 2003), mens der i de øvrige 6 studier er vist en positiv effekt af tilskud med D-vitamin på muskel- og balancefunktionen bedømt ud fra forskellige typer af målinger (tabel 3). En direkte sammenligning på tværs af studierne er imidlertid vanskelig eftersom de forskellige studier har bedømt effekten af D-vitamin-tilskud ved brug af forskellige metoder. Resultaterne fra studierne tyder imidlertid ikke umiddelbart i retning af, at effekten kun gør sig gældende i populationer med meget lave D-vitaminskoncentrationer (tabel 3).

D-vitamin og risiko for fald

Risikoen for fald stiger med alderen. Omkring en tredjedel af alle personer over 65 år falder én gang om året, og op imod 50% af ældre over 80 år har mindst én faldepisode om året. Ca. 5% af alle fald fører til fraktur (Campbell et al, 1981; Tinetti et al, 1988).

I kohortestudier er der vist en invers sammenhæng mellem D-vitaminstatus ved baseline og risikoen for efterfølgende faldepisoder (Graafmans et al, 1996; Stein et al, 1999; Snijder et al, 2006). I tabel 4 er anført publicerede RCT, som har undersøgt effekter af D-vitamin-tilskud på risikoen for fald. Som det fremgår af

oversigten, har de fleste studier fundet, at tilskud med D-vitamin fører til et mindsket risikoestimat, og flere af studierne har påvist en signifikant reduceret risiko for fald som følge af tilskud med D-vitamin (Pfeifer et al, 2000; Bischoff et al, 2003; Harwood et al, 2004; Flicker et al, 2005; Larsen et al, 2005; Bischoff-Ferrari et al, 2006; Prince et al, 2008; Pfeifer et al, 2009). Et enkelt studium, hvor deltagerne fik en enkelt meget høj dosis med D-vitamin (12.500 µg (500.000 IE)) en gang årligt viste en signifikant øget risiko for fald i forhold til placebo (Sanders et al, 2010). I en dansk faktoriel, cluster-randomiseret, pragmatisk interventionsundersøgelse blev 9605 hjemmeboende danskere i Randers over 65 år tildelt a) 1000 mg kalcium+10 µg (400 IE) 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 D-vitamin, mens 5063 ikke fik dette tilbud. Den aktive deltagelse var 50,3% i kalcium- og D-vitamingrupperne og 46,4% i de to andre grupper. En "intention to prevent" analyse viste, at tilbuddet om kalcium og D-vitamin blandt de kvindelige deltagere (gruppe a og c) reducerede risikoen for et alvorligt fald, der medførte hospitalskontakt, med 12% (RR 0,88; 95% konfidensinterval (KI) 0,79-0,98; p<0,05) i forhold til de, som ikke fik tilbudt tilskud med kalcium og D-vitamin (gruppe b og d) (Larsen et al, 2005).

I flere meta-analyser er effekter af tilskud med D-vitamin på risikoen for fald opgjort. Den ene af meta-analyserne inkluderede imidlertid både kohortestudier og RCT, hvorfor denne analyse ikke omtales nærmere i nærværende sammenhæng (Jackson et al, 2007). I en meta-analyse fra 2003 (tabel 5), som inkluderede resultaterne fra 5 RCT, blev det fundet, at tilskud med D-vitamin signifikant reducerede risikoen for fald med 15% (RR 0,85; 95% KI 0,79-0,96), hvor sub-gruppe analyser tillige viste, at den faldreducerende effekt var dosis-afhængig, men uafhængig af køn og/eller samtidigt tilskud med kalcium (Bischoff et al, 2003). Imidlertid er der siden meta-analysen fra år 2003 publiceret adskillige yderligere studier (tabel 4). Resultaterne fra de fleste af disse studier har været inkluderet i et nyligt publiceret Cochrane review, som dog ganske nyligt er blevet trukket tilbage, hvorfor dette ikke omtales nærmere (Gillespie et al, 2009). Blandt studier publiceret siden 2004 har 8 ud af 10 studier vist risikoestimer mindre end 1,00, og 6 af studierne har vist, at tilskud med D-vitamin fører til en signifikant mindsket risiko for fraktur (tabel 6). I et nyligt publiceret studie blev 242 mænd og kvinder ældre end 70 år og med D-vitamininsufficiens (plasma-25OHD < 78 nmol/l) randomiseret (i et dobbelt-blindet design) til 1 års tilskud med enten 1000 mg kalcium eller 1000 mg kalcium i kombination med 20 µg (800 IE) cholecalciferol. I forhold til monoterapi med kalcium førte tilskud med kalcium i kombination med D-vitamin til en signifikant øget muskelstyrke og bedret balancefunktion, samtidigt med at risikoen for fald blev mindsket med 23% (RR 0,73; 95% KI 0,54–0,96) (Pfeifer et al, 2009). Ganske nyligt er der publiceret yderligere en meta-analyse, som kun inkluderer resultaterne fra dobbelt-blindede, randomiserede kontrollerede studier (Bischoff-Ferrari et al, 2009a). Analysen viste i overensstemmelse med tidligere analyser en reduceret risiko for fald ved tilskud med D-vitamin i doser på 17,5-25 µg (700-1000 IE) per dag, hvorimod en lavere daglig dosering ikke var forbundet med en mindsket faldrisiko (tabel 5).

Konklusion

Der er god biologisk dokumentation for, at såvel D-vitamin som PTH påvirker muskelfunktionen. I kliniske studier er det dokumenteret, at mangel på D-vitamin fører til en forringet muskelfunktion og muskelsvaghed, som er reversibel ved tilførsel af D-vitamin. Tillige er det dokumenteret, at tilskud med D-vitamin (i kombination med kalcium) dosis-afhængigt mindsker risikoen for fald. Dog kan anvendelse af meget høje doser øge faldrisikoen.

Tabel 3. Randomiserede, kontrollerede dobbelt-blindede studier som har undersøgt effekter af tilskud med D-vitamin på muskelstyrke og balancefunktion. Hvor intet andet er anført, er D-vitamintilskud givet som cholecalciferol.

Kilde	Studiested & population	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium+ IE vitamin D (døgndosis)	Effekt af interventionen på D-vitaminstatus og muskelfunktion
Cordless et al, 1985	England	6 måneder	I behandlingsgruppen var P-25OHD efter 6 måneder steget fra 17 til 100 nmol/l, mens P-

Kilde	Studiested & population	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium+ IE vitamin D (døgndosis)	Effekt af interventionen på D-vitaminstatus og muskelfunktion
	65 mænd og kvinder i geriatrisk afdeling. Middelalder 87 år	Daglig oral dosis på 225 µg (9000 IE) eller placebo	25OHD i kontrolgruppen var stabilt på 18 nmol/l både ved baseline og follow-up. Der var ingen effekt af interventionen på fysisk formåen bedømt ud fra udførelsen af "små" fysiske øvelser. Ingen regelret måling af muskelstyrke.
Pfeifer et al, 2000	Tyskland 148 ældre kvinder boende i eget hjem med P-25OHD < 50 nmol/l Middelalder 74 år	2 måneder 1200 mg + 20 µg (800 IE) vs. 1200 mg kalcium	Tilskud med D-vitamin førte til at P-25OHD steg fra 26 til 67 nmol/l, mens P-25OHD i kontrolgruppen steg fra 25 til 43 nmol/l. Signifikant bedret balancefunktion som følge af tilskud med kalcium + D-vitamin i forhold til monoterapi med kalcium.
Bischoff et al, 2003	Schweiz 122 ældre kvinder som opholdte sig på en geriatrisk langtidsafdeling. Alder 63–99 år	3 måneder 1200 mg+20 µg (800 IE) vs. 1200 mg kalcium	Tilskud med D-vitamin førte til en stigning i P-25OHD fra 29 til 66 nmol/l, mens P-25OHD var på 29 nmol/l i gruppen som kun modtog tilskud med kalcium. Tilskud med D-vitamin førte til en overordnet bedret muskelfunktion (bedret knæ-extension og flexion, gribekraft og TUG).
Kenny et al, 2003	65 mænd > 65 år	6 måneder 25 µg (1000 IE) vs. placebo Alle fik samtidigt tilskud af kalcium 500 mg/dag	I behandlingsgruppen var P-25OHD efter 6 måneder steget fra 62 til 87 nmol/l, mens P-25OHD i kontrolgruppen faldt fra 60 til 55 nmol/l. Der var ingen effekt af interventionen på muskelstyrke eller fysisk formåen.
Latham et al, 2003	New Zealand og Australien 243 mænd og kvinder > 65 år (middel: 79 år)	En enkelt oral dosis på 7500 µg (300.000 IE) vitamin D3 eller placebo	I behandlingsgruppen var P-25OHD efter 6 måneder steget fra 38 til 60 nmol/l, mens P-25OHD i kontrolgruppen var stabilt på 48 nmol/l både ved baseline og follow-up. Ingen effekt på isometrisk knæ extensions styrke, TUG eller balancefunktion.
Dhesi et al, 2004	England 139 mænd og kvinder > 65 år med en tidligere faldepisode og P-25OHD < 30 nmol/l	En enkelt intramuskulær injektion med vitamin D2 15.000 µg(600.000 IE) eller placebo	I behandlingsgruppen var P-25OHD efter 6 måneder steget fra 27 til 44 nmol/l, mens P-25OHD i kontrolgruppen steg fra 25 til 32 nmol/l. Efter 6 måneder var den posturale stabilitet, "choice reaction time" og "Aggregate Functional Performance Time (AFPT)"\$" signifikant bedret i D-vitamin- sammenlignet med placebo-gruppen. Ændringer i P-25OHD og AFPT korrelerede signifikant. Der var ingen selvstændig effekt på muskelstyrken ved knæ-extension.
Sato et al, 2005	Japan 96 ældre kvinder med hemiplegi efter apoplexia cerebri Middelalder: 74 år	24 måneder 25 µg (1000 IE) vitamin D2 vs. placebo	Tilskud med D-vitamin førte til en stigning i P-25OHD fra 55 til 81 nmol/l, mens P-25OHD i kontrolgruppen faldt fra 55 til 50 nmol/l. D-vitamintilskud førte til en signifikant (+50%) øget kraft over hoftedet bedømt ud fra British Medical Research Council scale.
Hajj Fuleihan et al, 2006	Libanon 179 piger i alderen 10-17 år	12 måneders behandling Daglig oral dosis på enten 5 µg eller 50 µg (200 eller 2000 IE) vitamin D3 eller placebo	P-25OHD steg fra 35 nmol/l ved baseline til 40 nmol/l i placebogruppen, 43 nmol/l i lavdosis- og 95 nmol/l i højdosis gruppen. I forhold til placebo førte tilskud med D-vitamin til en øget lean tissue body mass (et udtryk for muskelvæv). Ingen effekt på gribekraft.
Pfeifer et al, 2009	Tyskland/Østrig 242 ældre (75% kvinder) boende i eget hjem med plasma 25OHD < 78 nmol/l	12 måneder 1000 mg+20 µg (800 IE) vs. 1000 mg kalcium	Tilskud med D-vitamin førte til at P-25OHD steg fra 55 til 84 nmol/l, mens P-25OHD i kontrolgruppen steg fra 54 til 57 nmol/l. Sammenlignet med kalciumtilskud førte tilskud med kalcium + D-vitamin til en signifikant 8% øget

Kilde	Stu­di­es­ted & po­pu­la­tion	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium+ IE vitamin D (døgn­do­sis)	Effekt af interventionen på D-vitaminstatus og muskelfunktion
	Middelalder: 77 år		muskelkraft ved knæextension, 28% bedret balancefunktion og 11% hurtigere TUG test.

§) Aggregate Functional Performance Time blev i studiet beregnet som den samlede tid (målt i sekunder) som deltagerne brugte til at udfører 3 små øvelser: "50 ft walk", "rising from a 42 cm high chair and walking 50 ft", og "ascent and descent of 13 steps". TUG: Timed up-and-go test (Podsiadlo et al, 1991)

Tabel 4. Randomiserede, kontrollerede studier som har undersøgt effekter af tilskud med D-vitamin på risikoen for fald. Hvor intet andet er anført er D-vitamintilskud givet som cholecalciferol.

Kilde	Stu­di­es­ted & po­pu­la­tion	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium+ µg (IE) D-vitamin (døgn­do­sis)	Resultat Relativ risiko (95% KI)
Graafmans et al, 1996	Holland 354 ældre (>70 år) boende i eget hjem 84% kvinder	7 måneder 10 µg (400 IE) vs. placebo	OR 1.0 (0.6 – 1.8)
Pfeifer et al, 2000	Tyskland 148 kvinder boende i eget hjem med plasma 25OHD < 50 nmol/l Middelalder (SD): 74 (1) år	2 måneder 1200 mg + 20 µg (800 IE) vs. 1200 mg kalcium	1 års opfølgning: Antal fald per år var 0,45 i kalciumgruppen og 0,24 blandt de deltagere som fik tilskud af både kalk og D-vitamin (p = 0,03)
Bischoff-Ferrari et al, 2003	Schweiz 122 ældre kvinder som opholdte sig på en geriatrisk langtidssafdeling Alder 63–99 år	3 måneder 1200 mg+20 µg (800 IE) vs. 1200 mg kalcium	Behandlingen reducerede risikoen for fald med 49%. (RR 0,51; 0,29-0,86)
Trevedi et al, 2003	England 2686 ældre boede i eget hjem 24% kvinder Middelalder (SD): 75 (5) år	60 måneder 20,8 µg (822 IE) vs. placebo (= tablet med 2500 µg (100.000 IE) vitamin D3 hver 4 måned; ingen kalcium)	Selvrapporterede fald i løbet af de sidste 12 måneder af studieperioden: Mænd: 0,87 (0,68 - 1,12) Kvinder: 1,03 (0,72 – 1,48)
Harwood et al, 2004	England 150 ældre kvinder med nylig hofte­nær fraktur Alder: 67–92 år	12 måneder; 4 studiegrupper: Én injektion med 7500 µg (300.000 IE) D2 (ingen kalcium) Én injektion med 7500 µg (300.000 IE) D2 + 1000mg kalcium/dag 1000mg+20 µg (800 IE) dagligt Ingen behandling	D-vitamin vs. ingen behandling: RR 0,48 (0,26-0,90)
Larsen et al, 2005	Danmark 9605 ældre (>65 år) boende i eget hjem 60% kvinder	36 måneder 1000 mg+10 µg (400 IE) vs. intet tilskud Cluster randomisering	Kvinder (alvorlige fald): RR 0,88 (0,79-0,98)
Sato et al, 2005	Japan 96 ældre kvinder med hemiplegi efter apoplexia cerebri Middelalder: 74 år	24 måneder 25 µg (1000 IE) vitamin D2 vs. placebo	RR 0,71 (0,39-0,92)
Grant et al, 2005	England	45 måneder	RR 0,97 (0,84–1,12)

Kilde	Stuedsted & population	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium+ µg (IE) D-vitamin (døgndosis)	Resultat Relativ risiko (95% KI)
	5292 ældre (> 70 år) med nylig fraktur	1000mg+20 µg (800 IE) vs. placebo Eller 20 µg (800 IE) vs. placebo	
Flicker et al, 2005	Australien 625 ældre, boende i ældreboliger eller på plejehjem med plasma-25OHD mellem 25-90 nmol/L Middelalder (SD): 83 (8) år 95% kvinder	24 måneder 600mg+25 µg (1000 IE) vitamin D2 vs. 600 mg kalcium	RR 0,73 (0,57–0,95)
Porthouse et al, 2005	England 3314 ældre (> 70 år) boende i eget hjem med mindst én risikofaktor for fraktur Middelalder (SD): 77 (5) år	25 måneder 1000mg+20 µg (800 IE) vs. placebo	Risiko for fald i løbet af de første 12 måneder af behandlingen: RR 0,98 (0,79 – 1.20)
Bischoff-Ferrari et al, 2006	USA 445 ældre (> 65 år) boende i eget hjem 55% kvinder	36 måneder 500 mg+17,5 µg (700 IE) vs. placebo	Kvinder: 0,54 (0,30-0,97) Mænd: 0,93 (0,50-1,72) Hos kvinder var den reducerede risiko for fald mest udtalt blandt de mindst fysisk aktive RR 0,35 (0,15-0,81)
Law et al, 2006	England 3717 ældre (76% kvinder) boende i ældreboliger eller på plejehjem Middelalder: 85 år	10 måneder 27,5 µg (1100 IE) D2 vs. ingen behandling Cluster randomisering	Fald: 1,09 (0,95–1,25)
Smith et al, 2007	England 9940 ældre boende i eget hjem 54% kvinder Middelalder 79 år	36 måneder Én årlig injektion med 7500 µg (300.000 IE) vitamin D2 vs. placebo	RR 0,98 (0,93–1,04)
Broe et al, 2007	USA 124 plejehjemsbeboere Middelalder: 89 år	5 måneder Placebo, 5 µg (200 IE), 10 µg (400 IE), 15 µg (600 IE) eller 20 µg (800 IE) dagligt	20 µg (800 IE) dagligt reducerede risikoen for fald med 72% (RR 0,28, 95% KI, 0,11–0,75). Der var ingen effekt på risikoen for fald af de andre doser. Ingen dosis respons sammenhæng
Prince et al, 2008	Australien 302 ældre kvinder bosiddende i eget hjem med plasma 25OHD < 60 nmol/l og mindst et fald i det forudgående år Middelalder (SD): 77 (5) år	12 måneder 1000mg+25 µg (1000 IE) vitamin D2 vs. 1000 mg kalcium	RR 0,61 (0,37-0,99)
Pfeifer et al, 2009	Tyskland/Østrig 242 ældre (>70 år) boende i eget hjem med plasma 25OHD < 78 nmol/l 75% kvinder Middelalder (SD): 77 (4) år	12 måneder 1000 mg+20 µg (800 IE) vs. 1000 mg kalcium	RR 0,73 (0,54–0,96) Tillige viste undersøgelsen at tilskud med D-vitamin i forhold til kalcium førte til en signifikant bedret muskelstyrke og balancefunktion
Sanders et al, 2010	Australien 2256 ældre kvinder bosiddende i eget hjem 100% kvinder Medianalder: 76 år	3-5 år Én årlig oral dosis med 12.500 µg (500.000 IE) vitamin D3 vs. placebo (hvert efterår/vinter)	RR 1,15 (1,02-1,30) Risiko for fald var særligt øget i de 3 måneder som fulgte umiddelbart efter administration af D-vitamin

Tabel 5. Meta-analyse af randomiserede kontrollerede studier (RCT) som har belyst om tilskud med kalcium og D-vitamin reducerer risikoen for fald.

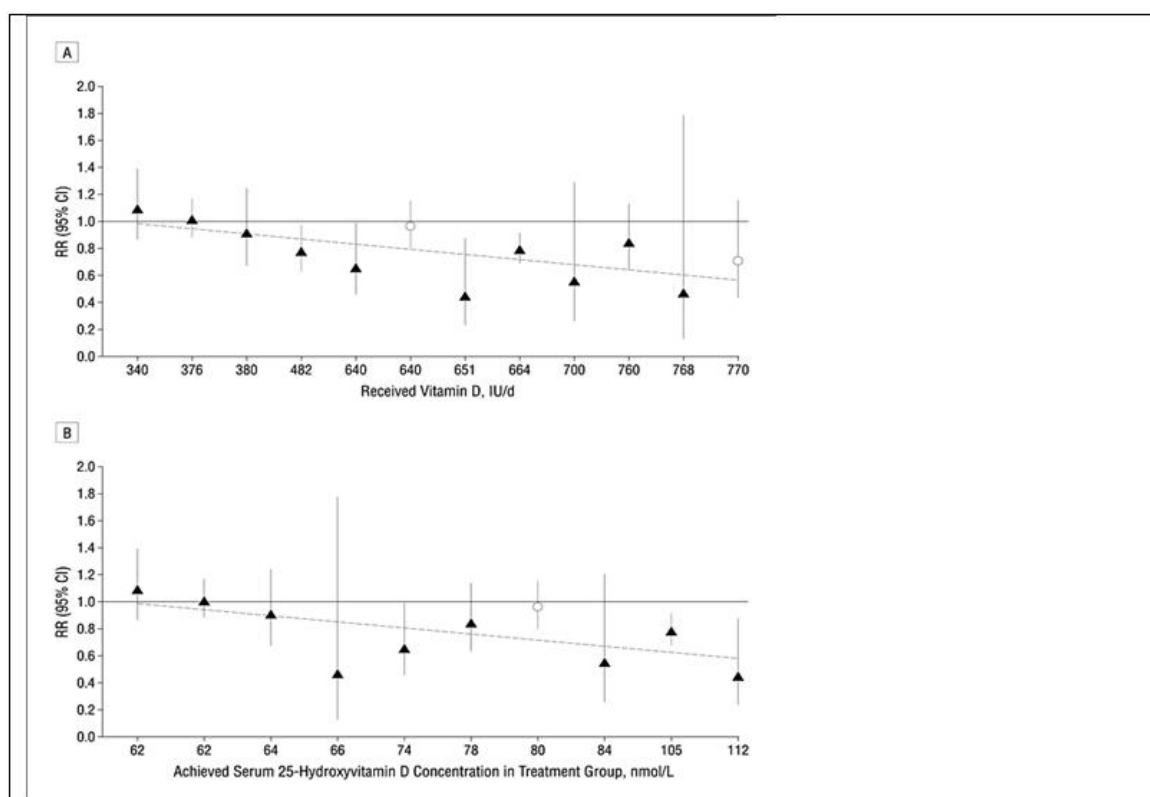
Kilde	Formål med analysen (kriterier for udvælgelse af studier som indgik i analysen).	Studier inkluderet	Resultat Relativ risiko (95% KI)
Bischoff et al, 2003	Inkluderede kun RCT som har undersøgt effekter af D-vitamin på risikoen for fald, hvor faldeepisoder og metoder til opgørelse af incidente fald var klart defineret. Ekskluderede studier som havde deltagere med akut hjertesygdom	5 studier: Graafmans et al, 1996 Pfeifer et al, 2000 Bischoff-Ferrari et al, 2003 Trevedi et al, 2003 Larsen et al, 2005	RR 0,85 (0,79-0,96)
Bischoff-Ferrari et al, 2009a	Inkluderede kun dobbelt-blindet RCT som har undersøgt effekter af D-vitamin på risikoen for fald, hvor faldeepisoder og metoder til opgørelse af incidente fald var klart defineret Kun ældre individer (middelalder > 65 år) Ekskluderede studier som anvendte intramuskulære D-vitamininjektioner	8 studier Graafmans et al, 1996 Pfeifer et al, 2000 Bischoff-Ferrari et al, 2003 Flicker et al, 2005 Bischoff-Ferrari et al, 2006 Broe et al, 2007 Prince et al, 2008 Pfeifer et al, 2009	De 8 RCT inkluderede samlet 2426 forsøgsdeltagere, hvoraf 81% var kvinder. Mittelalder 80 år Højdosat tilskud med D-vitamin (17,5-25 µg (700-1000 IE)/dag) mindskede risikoen for fald med med 19% (RR 0,81, 95% KI, 0,71-0,92) En opnået P-25OHD koncentration > 60 nmol/l reducerede risikoen for fald med 23% (RR 0,77; 95% KI, 0,65 – 0,90) Ingen effekt på risikoen for fald af lavdosistilskud (5-15 µg (200-600 IE)/dag) eller hvis plasma-25OHD var lavere end 60 nmol/l som følge af tilskuddet Subgruppe-analyse viste, at effekten var uafhængig af evt. samtidigt tilskud med kalcium

D-vitamin og frakturrisiko

I et større antal tværsnits- og kohortestudier er mangel på D-vitamin vist at være associeret til øget knogleomsætning og mindsket knoglemineralitet (BMD) (Khaw et al, 1992; Martinez et al, 1994; Ooms et al, 1995b; Tromp et al, 2000; Bischoff-Ferrari et al, 2004c; Saquib et al, 2006; Bischoff-Ferrari et al, 2009a; Kuchuk et al, 2009). Foruden direkte effekter af D-vitamin på knoglemetabolismen er en forhøjet plasmakoncentration af PTH som følge af D-vitamininsufficiens (SHPT) angiveligt af stor betydning, da PTH er af væsentlig betydning for størrelsen af knogleomsætningen (Ooms et al, 1995a; Dawson-Hughes et al, 1997; Gallagher et al, 1998; Tromp et al, 2000; Fradinger & Zanchetta, 2001; Harris et al, 2001). I en række RCT (herunder meta-analyser af RCT) er det vist, at tilskud med kalcium og D-vitamin nedsætter knogleomsætningen og øger BMD hos ældre individer (Ooms et al, 1995b; Dawson-Hughes et al, 1997; Peacock et al, 2000; Harwood et al, 2004; Tang et al, 2007; Zhu et al, 2008) og hos børn (Hajj Fukeihan et al, 2006; Viljakainen et al, 2006; Mølgaard et al, 2009). Effekten hos yngre voksne er mere uklar (Islam et al, 2010; Jorde et al, 2010) er effekten mere uklar. Resultaterne tyder overordnet på, at i grupper med yngre individer fører tilskud med D-vitamin i kombination med kalcium ikke til en stigning i BMD hos individer, som i forvejen har en knoglemineralitet som er på niveau eller over gennemsnittet, mens et tilskud kan øge BMD blandt kvinder med nedsat BMD og D-vitamininsufficiens.

Lignende fund er gjort i større kohortestudier som fx NHANES III (Bischoff-Ferrari et al, 2004c; Bischoff-Ferrari et al, 2009b). Tilskud med D-vitamin i vinterhalvåret er ligeledes vist at eliminere den stigning i PTH og knogleomsætningen, som typisk forekommer i vinterhalvåret (Dawson-Hughes et al, 1991; Viljakainen et al, 2009). Omvendt fører ophør af tilskud med kalcium og D-vitamin til et fald i BMD (Dawson-Hughes et al, 2000).

I løbet af de sidste 15 år er der publiceret adskillige RCT, som har undersøgt effekter af D-vitamintilskud på risikoen for fraktur (tabel 6). Inden for de seneste år er der tillige publiceret 6 meta-analyser, som har sammenholdt resultaterne fra RCT. Som anført i tabel 7 har de forskellige meta-analyser anvendt forskellige udvælgelseskriterier for hvilke studier, som er indgået i den pågældende meta-analyse. Meta-analyserne har samstemmende vist en reduceret risiko for fraktur ved tilskud med calcium og D-vitamin. Aktuelt diskuteres det, hvorvidt kosttilskud med D-vitamin uden samtidigt tilskud af calcium mindsker risikoen for fraktur. Mens der i én meta-analyse er påvist en signifikant mindsket frakturrisiko ved tilskud med D-vitamin uden samtidigt tilskud med calcium (Bischoff-Ferrari et al, 2009c), har andre meta-analyser kun kunnet påvise en mindsket frakturrisiko, når tilskud med D-vitamin kombineres med et samtidigt tilskud med calcium (Boonen et al, 2007; Avenell et al, 2009, Abrahamsen, 2010). Fordelen ved samtidig tilskud af calcium og D-vitamin kan angiveligt tilskrives, at indtaget af calcium ofte har været mindre end anbefalet i de omtalte studier, hvilket fører til SHPT, som de relative små doser af D-vitamin, der er undersøgt i publicerede studier (10-20 µg (400-800 IE) per dag), ikke fuldt ud kan kompensere for, med mindre der samtidigt gives tilskud af calcium. I flere af meta-analyserne er der fundet en dosis-respons-sammenhæng med større fraktur-reducerende effekt med stigende dosis af D-vitamin (Bischoff-Ferrari et al, 2005; Tang et al, 2007; Bischoff-Ferrari et al, 2009c). Effekten af tilskud med ergocalciferol er mindre end effekten af cholecalciferol (Bischoff-Ferrari et al, 2009c). I et af de senest publicerede arbejder blev der tillige udført en meta-regressionsanalyse, som viste, at den fraktur-reducerende effekt af D-vitamin øges med dosis og den opnåede plasmakoncentration af 25OHD (figur 2). Tillige tyder tilgængelige data i retning af en større fraktur-reducerende effekt hos individer, som ved interventionens start har lave D-vitaminkoncentrationer. I meta-analysen af Tang et al (2007) blev der således fundet en grænsesignifikant ($p=0,06$) større fraktur-reduktion hos individer med plasma-25OHD mindre end 25 nmol/l (RR 0,86) i forhold til større end 25 nmol/l (RR 0,94). Ved en tærskelværdi på 50 nmol/l var der derimod ikke forskel i den fraktur-reducerende effekt ($p=0,46$) i forhold til dem over 50 nmol/l. Et ganske nyligt publiceret arbejde har vist øget risiko for fald og frakturer hos ældre kvinder behandlet med en enkelt årlig meget høj dosis D-vitamin (500.000 IE), hvorfor et sådan doseringsregime må frarådes.



Figur 2. Risiko for non-vertebrale frakturer iht. daglig dosis af D-vitamin (fig. 2A) og opnået plasma-25OHD koncentration (fig. 2B) som følge af behandlingen (Bischoff-Ferrari et al, 2009c). Trekanteder viser forsøg med vitamin D₃; cirkler forsøg med vitamin D₂.

Konklusion

Mangel på D-vitamin fører til sekundær hyperparathyreoidisme, hvor en lav plasmakoncentration af 25OHD i kombination med et forhøjet plasmaniveau af PTH fører til en øget knogleomsætning med en mindsket knoglemineraltæthed og en øget risiko for fraktur. Meta-analyser af interventionsstudier udført som RCT har dokumenteret, at tilskud med D-vitamin (i kombination med kalcium) mindsker risikoen for fraktur. Dog kan anvendelse af meget høje doser administreret en gang årlig have den modsatte effekt.

Tabel 6. Oversigt over randomiserede, kontrollerede studier (RCT) som har undersøgt effekter af tilskud med kalcium og D-vitamin på risikoen for fraktur.

Kilde	Antal (% kvinder)	Middel alder (SD)	Studieland og type deltagere	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium/IE vitamin D (døgndosis)	Drop-outs (%)	Resultat Relativ risiko (95% KI)
Chapuy et al, 1992	2790 (100%)	84 (6)	Frankrig Ældre plejehjemsbeboere med bevaret gangfunktion	18 måneder 1200 mg+20 µg (800 IE) vs. placebo	?	Alle frakturer: OR 0,75 (0,64 – 0,87)
Chapuy et al, 1994	3270 (100%)	84 (6)	Frankrig Plejehjemsbeboere med bevaret gangfunktion	36 måneder 1200 mg+20 µg (800 IE) vs. placebo	17%	Hoftenære frakturer: OR 0,73 (0,62 – 0,84) Non-vertebrale frakturer: OR 0,72 (0,60 – 0,84)
Lips et al, 1996	2578 (74%)	80 (6)	Holland Ældre som bor alene / i ældreboliger	42 måneder 10 µg (400 IE) vs. placebo	37%	Hoftenære frakturer OR 1,18 (0,81 – 1,71) Perifere frakturer: OR 1,03 (0,75 – 1,40).
Dawson-Hughes et al, 1997	389 (55%)	71 (6)	USA Ældre, boende i eget hjem	18 måneder 500 mg+17,5 µg (700 IE) vs. placebo	18%	Alle frakturer OR 0,46 (0,23 – 0,90)
Pfeifer et al, 2000	148 (100%)	74 (1)	Tyskland Ældre boende i eget hjem med plasma 25OHD < 50 nmol/l	2 måneder 1200 mg+20 µg (800 IE) vs. 1200 mg kalcium	4%	1 års opfølgning: 9% frakturer i kalciumgruppen vs. 4% i kalcium + D-vitamin gruppen (p=0.14) ^a
Peacock et al, 2000	438 (72%)		USA	48 måneder 750 mg kalcium vs. 15 µg (600 IE) vitamin D3 vs. placebo	46%	Ingen effekt på risiko for vertebrale eller non-vertebrale frakturer ^a
Chapuy et al, 2002	583 (100%)	85 (7)	Frankrig Ældre, boende i ældreboliger	24 måneder 1200 mg+20 µg (800 IE) vs. placebo	28%	Hoftenære frakturer: OR 0,85 (0,64 – 1,13)
Meyer et al, 2002	1144 (55%)	71 (6)	Norge Plejehjemsbeboere som ikke er permanent sengeliggende	24 måneder 10 µg (400 IE) vs. placebo (levertran)	67%	Hoftenær fraktur: OR 1,09 (0,73 -1,63) Alle non-vertebrale frakturer 0,92 (0,66-1,27)
Trevedi et al,	2686	75 (5)	England	60 måneder	34%	Alle frakturer: 0.78 (0.61 to 0.99)

Kilde	Antal (% kvinder)	Middel alder (SD)	Studieland og type deltagere	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium/IE vitamin D (døgndosis)	Drop-outs (%)	Resultat Relativ risiko (95% KI)
2003	(24%)		Ældre boende i eget hjem	20,8 µg (822 IE) vs. placebo (= tablet med 2500 µg (100 000 IE) vitamin D3 hver 4 måned; ingen kalcium)		Osteoporotiske frakturer: 0,67 (0,48 to 0,93)
Larsen et al, 2004	9605 (60%)	74 (66–103)#	Danmark Ældre, boende i eget hjem	36 måneder 1000 mg+10µg (400 IE) vs. intet tilskud Cluster randomisering	49.7%	RR 0,84 (0,72–0,98)
Harwood et al, 2004	150 (100%)	81 (67–92)#	England Ældre med nylig hoftefraktur	4 grupper: Én injektion med 7500 µg (300.000 IE) vitamin D2 (ingen kalcium) Én injektion med 7500 µg (300.000 IE) vitamin D2 + 1000 mg kalcium/dagligt 1000 mg kalcium+20 µg vitamin D2(800 IE) Ingen behandling	?	NA (kun 3 frakturer) ^a
Grant et al, 2005	5292 (85%)	77 (6)	England Ældre med nylig fraktur	45 måneder 1000 mg+20 µg (800 IE) vs. placebo Eller 20 µg (800 IE) vs. placebo	45%	Alle frakturer: OR 1,02 [0,88-1,19]
Porthouse et al, 2005	3314 (100%)	77 (5)	England Ældre boende i eget hjem med mindst én risikofaktor for fraktur	25 måneder 1000 mg+20 µg (800 IE) vs. placebo	31%	Alle frakturer: OR 1.01 (0,71 – 1,43) Hoftefrakturer: OR 0,75 (0,31-1,78).
Flicker et al, 2005	625 (95%)	83 (8)	Australien Ældre, boende i ældreboliger eller på plejehjem med plasma-25OHD mellem 25 and 90 nmol/l	24 måneder 600 mg+25 µg (1000 IE) vitamin D2 vs. 600 mg kalcium	23%	Alle frakturer OR 0,69 (0,40–1,18)
Jackson et al, 2006	36.282 (100%)	62 (7)	USA Postmenopausale kvinder (WHI studiet)	1000 mg+10 µg (400 IE) vs. placebo	24%	Alle frakturer 0,96 (0,91 – 1,02) Hoftefraktur: 0,90 (0,72 -1,08) Ved adherence: Hoftefraktur: 0,71 (0,52 – 0,97)
Law et al, 2006	3717 (76%)	85	England Ældre boende i ældreboliger eller på plejehjem.	10 måneder 27,5 µg (1100 IE) vitamin D2 vs. ingen behandling (=tablet med 2500	2%	Alle non-vertebrale frakturer: 1,48 (0,99–2,20) Hoftefrakturer: 1,36 (0,80–2,34)

Kilde	Antal (% kvinder)	Middel alder (SD)	Studieland og type deltagere	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium/IE vitamin D (døgndosis)	Drop-outs (%)	Resultat Relativ risiko (95% KI)
				µg (100.000 IE) vitamin D2 hver 3 måned) Cluster randomisering		
Lyons et al, 2007	3440 (76%)	84 (8)	England Ældre boende i beskyttede boliger eller på plejehjem	36 måneder 20,8 µg (822IE) vs. placebo (=tablet med 2500 µg (100.000 IE) vitamin D2 vs. placebo hver 4. måned)	20%	Alle frakturer RR 0,95 (0,79–1,15)
Smith et al, 2007	9440 (54%)	79 (IQR* 77–83)	England Ældre boende i eget hjem	36 måneder Én årlig injektion med 7500 µg (300.000 IE) vitamin D2 vs. placebo	?	Alle frakturer: RR 1,09 (0,93–1,28) Hoftefrakturer: RR 1,22 (0,85–1,76)
Prince et al, 2008	302 (100%)	77 (5)	Australien Ældre boende i eget hjem med plasma-25OHD < 60 nmol/l og mindst et fald i det forudgående år	12 måneder 1000 mg+25 µg (1000 IE) vitamin D2 vs. 1000 mg kalcium	?	Ergocalciferol gruppen 2,6% frakturer; kontrol gruppen 2,0% frakturer (NS) [‡]
Pfeifer et al, 2009	242 (75%)	77 (4)	Tyskland/Østrig Ældre boende i eget hjem med plasma-25OHD < 78 nmol/l	12 måneder 1000 mg+20 µg (800 IE) vs. 1000 mg kalcium	?	11% i kalcium gruppen vs. 7% i kalcium + D-vitamin-gruppen fik fraktur (p=0.08) [‡]
Sanders et al, 2009	2256 (100%)	76 (IQR 73-80)	Australien Ældre bosiddende i eget hjem med tidligere faldepisode/ fraktur eller maternel hoftefraktur	Én årlig oral dosis med 12.500 µg (500.000 IE) vitamin D3 vs. placebo (hvert efterår/vinter)	?	RR 1,26 (1,00-1,59)

‡ Studiet var ikke designet til at detektere effekt på risiko for fraktur.

Gennemsnit eller median (range)

* IQR Inter Quartile Range

Tabel 7. Meta-analyser af randomiserede, kontrollerede studier (RCT) som har belyst, om tilskud med kalcium og D-vitamin reducerer risikoen for fraktur.

Kilde	Formål med analysen (kriterier for udvælgelse af studier som indgik i analysen).	Studier inkluderet	Resultat Relativ risiko (95% KI)
Bischoff- Ferrari et al, 2005	Inkluderede kun dobbelt-blindede RCT som har undersøgt effekter på risikoen for hoftefrakturer- eller non-vertebrale frakturer af per oralt tilskud med D-vitamin (vitamin D3) med eller uden samtidigt kalciumtilskud vs. placebo eller kalcium-tilskud (uden samtidigt D-vitamin) hos personer ældre end 60 år	5 RCT for hoftefrakturer: (n=9294) Chapuy et al, 1994 Lips et al, 1996 Meyer et al, 2002 Chapuy et al, 2002 Trivedi et al, 2003 7 RCT for non-vertebrale frakturer (n=9820)	Ingen signifikant effekt af dagligt tilskud med D-vitamin i en dosis på 10 µg (400 IE) (2 RCTs med 3722 personer): Hoftefrakturer pooled RR 1,15 (0,88-1,50) Non-vertebral frakturer RR 1,03 (0,86-1,24) Signifikant fraktur-reducerende effekt af dagligt tilskud med D-vitamin i doser på 17,5-20 µg (700-800 IE) (5 RCTs med 6098 personer): Hoftefrakturer RR, 0,74 (0,61-0,88) Non-vertebral frakturer RR 0,77 (0,68-0,87)

		Chapuy et al, 1994 Lips et al, 1996 Dawson-Hughes et al, 1997 Pfeifer et al, 2000 Meyer et al, 2002 Chapuy et al, 2002 Trivedi et al, 2003	
Boonen et al, 2007	Inkluderede kun RCT som har undersøgt effekter på risikoen for hoftenære frakturer af per oralt tilskud med D-vitamin (vitamin D2 eller D3) med eller uden samtidigt kalciumtilskud vs. placebo / ingen behandling (dvs. ekskluderede studier hvor der blev sammenlignet med en aktiv behandling som fx kalciumtilskud). Inkluderede kun studier med postmenopausale kvinder eller mænd ældre end 50 år	9 RCT for hoftenærer frakturer: (n=53.260) 4 studier rapporterede effekt af monoterapi med D-vitamin (n=9.083): Lips et al, 1996 Meyer et al, 2002 Trivedi et al, 2003 Grant et al, 2005 6 studier rapporterede effekt af D-vitamin + kalcium (n=45.509): Chapuy et al, 1994 Dawson-Hughes et al, 1997 Chapuy et al, 2002 Grant et al, 2005 Porthouse et al, 2005 Jackson et al, 2006	Hoftenære frakturer: Monoterapi med D-vitamin: RR 1.10 (0,89 – 1,36). Tilskud med D-vitamin i kombination med kalcium: RR 0,82 (0,71 - 0,94).
Tang et al, 2007	Inkluderede kun RCT som har undersøgt effekter på risikoen for osteoporotiske frakturer af per oralt tilskud med D-vitamin (vitamin D2 eller D3) og D-vitamin i kombination med kalcium hos personer ældre end 50 år	8 studier: Chapuy et al, 1992 Dawson-Hughes et al, 1997 Chapuy et al, 2002 Harwood et al, 2004 Larsen et al, 2004 Grant et al, 2005 Porthouse et al, 2005 Jackson et al, 2006	Alle frakturer: RR 0,88 (0,83 – 0,95) Hoftenærer frakturer: RR 0,87 (0,75–0,99) Vertebrale frakturer: RR 0,87 (0,75–1,01) Større risikoreduktion ved daglig D-vitaminindosis på 800 IE (RR 0,84; 0,75–0,94) i forhold til 400 IE/dag (RR 0,87; 0,71–1,05, p=0,03) Ved compliance > 80%: RR 0,76 (0,67 – 0,86) Større effekt med stigende alder: 50–69 år: RR 0,97 (0,92–1,02) 70–79 år: RR 0,89 (0,82–0,96) ≥80 år: RR 0,76 (0,67–0,87)
Freyschuss et al, 2007	Samme kriterier som meta-analysen af Tang et al, 2007 men eksklusivt 2 studier udført på plejehjemsboere	Dawson-Hughes et al, 1997 Harwood et al, 2004 Larsen et al, 2004 Grant et al, 2005 Porthouse et al, 2005 Jackson et al, 2006	Alle frakturer: RR 0,95 (0,90–1,00)
Avenell et al, 2009	Inkluderede kun RCT som har undersøgt effekter på risikoen for fraktur af tilskud med D-vitamin (vitamin D2 eller D3) med eller uden samtidigt kalciumtilskud vs. intet tilskud, placebo eller kalcium uden samtidigt tilskud af D-vitamin hos ældre personer	D-vitamin vs. placebo / intet tilskud: Lips et al, 1996 Peacock et al, 2000 Meyer et al, 2002 Trivedi et al, 2003 Harwood et al, 2004 Grant et al, 2005 Law et al, 2006 Lyons et al, 2007 Smith et al, 2007 Studier med kalciumtilskud: Chapuy et al, 1992 Dawson-Hughes et al, 1997 Pfeifer et al, 2000 Chapuy et al, 2002 Flicker et al, 2005 Prince et al, 2008	D-vitamin vs. placebo eller intet tilskud: Alle frakturer: RR 1,01 (0,93-1,09) Hoftenære frakturer: RR 1,15 (0,99-1,33) Non-vertebrale frakturer: RR 0,96 (0,80-1,15) D-vitamin plus kalcium vs kun kalcium: Alle frakturer: RR 0,76 (0,48-1,21) Hoftenære frakturer: RR 0,83 (0,61-1,12) Non-vertebrale frakturer: RR 0,96 (0,79-1,16) D-vitamin vs. kalcium: Hoftenære frakturer: RR 0,90 (0,61-1,32) Non-vertebrale frakturer: RR 1,08 (0,90-1,31) D-vitamin + kalcium vs. placebo eller intet tilskud: Hoftenærer frakturer: RR 0,84 (0,73-0,96) Non-vertebrale frakturer: RR 0,95 (0,90-1,00)

<p>Bischoff- Ferrari et al, 2009c</p>	<p>Inkluderede kun RCT som har undersøgt effekter på risikoen for hofte- og non-vertebrale frakturer af per oralt tilskud med D-vitamin (vitamin D2 eller D3) eller D-vitamin i kombination med kalcium vs. placebo eller kalciumtilskud hos personer ældre end 65 år</p> <p>I analyser er der korrigeret for graden af adherence til behandlingen</p>	<p>12 RCT vedr non-vertebrale frakturer (n=42.279):</p> <p>Dawson-Hughes et al, 1997 Chapuy et al, 1994 Lips et al, 1996 Pfeifer et al, 2000 Chapuy et al, 2002 Meyer et al, 2002 Trivedi et al, 2003 Flicker et al, 2005 Grant et al, 2005 Jackson et al, 2006 Lyons et al, 2007 Pfeifer et al, 2009</p> <p>8 RCTs for hofte- og vertebrale frakturer (n=40.886):</p> <p>Chapuy et al, 1994 Lips et al, 1996 Meyer et al, 2002 Chapuy et al, 2002 Trivedi et al, 2003 Grant et al, 2005 Jackson et al, 2006 Lyons et al, 2007</p>	<p>D-vitamin (any dose) vs. placebo eller kalciumtilskud: Hofte- og vertebrale frakturer: RR 0,91 (0,78-1,05) Non-vertebrale frakturer: RR 0,86 (0,77-0,96)</p> <p>Dosisadj < 400 IE/dag: Hofte- og vertebrale frakturer: RR 0,91 (0,78-1,05) Non-vertebrale frakturer: RR 1,02 (0,92-1,15)</p> <p>Dosisadj > 400 IE/dag: Hofte- og vertebrale frakturer: RR 0,82 (0,69-0,97) Non-vertebrale frakturer: RR 0,80 (0,72-0,89)</p> <p>Vitamin D2 reducerede risikoen for fraktur med 10% (RR 0,09; 0,71-1,15), mens vitamin D3 reducerede frakturrisikoen med 23% (RR 0,77; 0,70-0,85)</p> <p>Effekt af alder: 64-74 år: RR 0,67 (0,46 - 0,96) >75 år: RR 0,83 (0,74 - 0,92)</p> <p>Meta-regressions analyse viste større fraktur-reducerende effekt jo højere opnået plasma-25OHD koncentration</p>
<p>Abrahamsen, 2010</p>	<p>Inkluderede individuelle patientdata fra 7 større RCT</p>	<p>Meyer et al, 2002 Larsen et al, 2004 Porthouse et al, 2005 Jackson et al, 2006 Grant et al, 2005 Smith et al, 2007 Lyons et al, 2007</p>	<p>D-vitamin + kalcium: Alle frakturer: HR 0,92 (0,86-0,99) Hofte- og vertebrale frakturer: HR 0,84 (0,70-1,01)</p> <p>Ingen effekt af D-vitamin uden samtidigt tilskud af kalcium Ingen dosis-respons effekt af D-vitamin</p>

En meta-analyse er ikke medtaget (Jackson et al, 2007), da denne analyse foruden RCT også inkluderede resultater fra ikke-randomiserede studier.

Samlet konklusion

Mangel på D-vitamin fører til myopati og reducerer balanceevnen, hvorved risikoen for fald øges. Samtidigt fører mangel på D-vitamin til en øget knogleomsætning og en nedsat knoglemineralitet, hvorved knoglernes styrke mindskes, således at der lettere opstår frakturer ved lav- til mellemenergitraumer som fald på samme niveau. Meta-analyser af randomiserede, kontrollerede studier har dokumenteret, at tilskud med D-vitamin (i kombination med kalcium) mindsker risikoen for fraktur. Det er forventeligt, at en optimering af D-vitaminstatus på populationsniveau vil føre til en mindsket frakturbyrde i den ældre del af befolkningen.

D-vitamin og forebyggelse af kræft

Baggrunden for, at D-vitamin sættes i relation til risiko for udvikling af kræft, er, at reagensglasforsøg har vist, at D-vitamin kan hæmme celledeling og fremme programmeret celledød (apoptose) (Roininen et al, 2001), hvilket er to af kroppens væsentligste forsvar mod kræfts allertidligste stadier. Det er desuden vist, at flere vævstyper kan producere 1 α ,25-dihydroxyvitamin D, som har kendte anticarcinogene egenskaber (Roininen et al, 2001).

En række studier har relateret geografisk breddegrad til risiko for kræftudvikling ud fra den antagelse, at befolkninger, der udsættes for megen soleksponering, har høje D-vitaminkoncentrationer i blodet. Generelt set har disse studier fundet stigende forekomst af kræft i tyk-/endetarm, bryst og prostata med stigende breddegrad, mens fundene har været mere inkonsistente for andre kræftformer (Rhee et al, 2009). Det er dog væsentligt at tage i betragtning, at studier af denne type alene korrelerer to faktorer (i dette tilfælde breddegrad og kræftforekomst), de inddrager ikke data på individniveau og giver således hverken viden om, i hvor høj grad D-vitaminkoncentrationen følger breddegrad, eller om individer med høje D-vitaminkoncentrationer har lavere kræftforekomst end individer med lave D-vitaminkoncentrationer. Studier baseret på individer er derfor nødvendige for at få svar på, hvorvidt D-vitaminindtag og D-vitaminkoncentration i blodet har betydning for kræftudvikling. Der er publiceret en hel del kohorte- og case-kontrol studier, hvor individuel D-vitamineksponering har været søgt estimeret ved bestemmelse af soleksponering, kostindtag eller blodkoncentrationer. Resultaterne fra disse studier har dog været varierende. Endelig er enkelte interventionsstudier blevet initieret i forsøget på at fremkomme med mere valide svar på effekten af D-vitaminsupplementering.

I denne gennemgang vil der alene blive inddraget randomiserede interventionsstudier (lodtrækningsforsøg) og enkelte prospektive kohortestudier. Overordnet set findes der en del litteratur omhandlende D-vitamin og kræft i tyk-/endetarm, bryst og prostata, mens forskning i de øvrige kræftformer er begrænset. Fokus vil derfor være på disse tre kræftformer, der desuden er blandt de hyppigste i Danmark. Sammenhængen mellem D-vitamin og kræft blev evalueret af en international ekspertgruppe under *International Agency for Research on Cancer* (IARC) i slutningen af 2008 (IARC/WHO, 2008). Overvejelser og konklusioner fra denne ekspertrapport danner en væsentlig del af grundlaget for dette kapitel.

Mens der er publiceret en række gode kohorteundersøgelser omkring D-vitamin og kræft, er der kun rapporteret resultater fra ét interventionsstudium, *The Womens Health Initiative* (WHI), der oprindeligt var designet til at undersøge sammenhænge mellem supplementering med D-vitamin og kræftforekomst (Wactawski-Wende et al, 2006) samt ét interventionsstudium, der havde kræftforekomst som sekundært outcome (Lappe et al, 2007). WHI studiet er baseret på 36.282 amerikanske, postmenopausale kvinder, der mellem 1993 og 1998 blev randomiseret til at indtage 10 μ g (400 IE) D-vitamin+1000 mg kalcium dagligt eller placebo. Interventionens betydning er afrapporteret i forhold til udvikling af kræft i tyk-/endetarm (322 tilfælde) (Wactawski-Wende et al, 2006) og bryst (1074 tilfælde) (Chlebowski et al, 2008); der blev ikke fundet nogen overordnet sammenhæng mellem tilskud med D-vitamin+kalcium og risiko for udvikling af kræft i hverken tyk-/endetarm eller bryst. Studiet af Lappe et al (2007) er baseret på 1179 kvinder > 55 år, randomiseret til tre grupper: 1) 1500 mg kalcium dagligt, 2) 1500 mg kalcium+25 μ g (1000 IE) D-vitamin dagligt eller 3) placebo. Interventionens betydning er afrapporteret i forhold til udvikling af kræft generelt (50 tilfælde). Kvinderne, der havde modtaget intervention (kalcium eller kalcium+D-vitamin), havde signifikant lavere kræftforekomst end placebogruppen (Lappe et al, 2007). Risikoen så ud til at være lavest blandt de, der fik kalcium+D-vitamin, men artiklen præsenterer ikke et risikoestimat for forskellen mellem de to interventioner, og forskellen er næppe statistisk signifikant.

Som ovenfor beskrevet fandt WHI ikke overordnede sammenhænge mellem intervention med D-vitamin+kalcium og kræft i hverken bryst eller tyk-/endetarm. Begge studier (hhv. tyk-/endetarm- og brystkræft) præsenterede dog en række sub-resultater, der er relevante at inddrage i vurderingen af effekten af D-vitamintilskud. I studiet af tyk-/endetarmskræft blev D-vitamin serumkoncentrationer i blodprøver taget før påbegyndelse af interventionen målt på alle senere cases og en stikprøve af ikke-cases. Her sås det, at risikoen for tyk-/endetarmskræft (uafhængigt af intervention med D-vitamin+kalcium) var forøget blandt de, der havde lave blodkoncentrationer ved studiets start. Når effekten af interventionen blev evalueret i forhold

til kvindernes D-vitaminskoncentrationer ved forsøgets start, sås en svag tendens til beskyttende effekt af supplementering blandt de, der havde lave udgangsniveauer, mod en svag tendens til forøget risiko ved supplementering blandt de, der havde højere udgangsniveauer (Wactawski-Wende et al, 2006c). Disse resultater var dog ikke statistisk signifikante og materialet meget lille. Udover D-vitamin+kalcium, blev de 36.282 kvinder i WHI også randomiseret til brug af hormonsubstitutionsterapi (HRT). Et studium af de to interventioners indbyrdes effekter fandt tendenser til, at kvinder, der ikke fik HRT, havde nedsat risiko for tyk-/endetarmskræft ved supplementering med D-vitamin+kalcium, mens kvinder, der fik HRT, havde forøget risiko ved supplementering med D-vitamin+kalcium; testen for interaktion var statistisk signifikant (Ding et al, 2008).

Hvad angår brystkræft var der hverken sammenhæng mellem start D-vitamin blodkoncentration og risiko for kræftudvikling eller tegn på forskellige effekter af supplementering i forhold til start blodkoncentration (Chlebowski et al, 2008). Ved en opdeling af kvinderne i forhold til indtag af D-vitamin fra kost og multivitaminpiller (som var tilladt for alle deltagere i forsøget) sås en signifikant nedsat risiko for brystkræft ved supplementering med D-vitamin+kalcium blandt de kvinder, der fik mindre end 5 µg (200 IE) per dag, mod en signifikant forøget risiko ved supplementering blandt de der fik mere end 15 µg (600 IE) per dag fra andre kilder; test for interaktion var statistisk signifikant (Chlebowski et al, 2008).

Samlet set indikerer studierne baseret på WHI således, at daglig supplementering med 10 µg (400 IE) D-vitamin (+1000 mg kalcium) ikke påvirker risikoen for kræft i tyk-/endetarm og bryst blandt postmenopausale kvinder. Men resultaterne indikerer også, at en række karakteristika er særdeles væsentlige for, om supplementering er fordelagtigt eller evt. risikofyldt. D-vitaminstatus i øvrigt (blodkoncentrationer og oralt indtag fra andre kilder) ser ud til at være væsentlige, og det ser ud til, at negative effekter ikke kan udelukkes ved selv ganske almindelige blodkoncentrationer og ganske almindelige indtag fra andre kilder. Ydermere ser brug af HRT ud til at interagere med D-vitamin (og/eller kalcium) i forhold til udvikling af kræft. Om der er tilsvarende interaktioner med andre livsstilsfaktorer kan ikke fastslås ud fra den eksisterende litteratur.

At sammenhængen mellem D-vitaminstatus eller -indtag og udvikling af kræft muligvis følger en U-formet sammenhæng, således at både lave og høje niveauer er associeret til forøget risiko, er i overensstemmelse med nogle af de publicerede observationelle studier (Garland et al, 1989; Tuohimaa et al, 2004), men bestemt ikke alle (samlet i: IARC/WHO, 2008). I ekspertrapporten fra IARC konkluderes det, at der er en vis evidens for at lave blodkoncentrationer af D-vitamin er associeret til forøget risiko for kræft i tyk-/endetarm, mens studierne omhandlende brystkræft er meget inhomogene, og evidensen for en beskyttende effekt er svag (IARC/WHO, 2008).

Mens effekten af D-vitaminsupplementering på risiko for kræft i tyk-/endetarm og bryst er evalueret i WHI, er associationen til prostatakræft alene undersøgt i observationelle undersøgelser. Overordnet set er resultaterne inkonsistente (samlet i: IARC/WHO, 2008), men flere studier har peget i retning af, at blodkoncentrationer af D-vitamin kan være U-formet associeret til prostatakræft (Travis et al, 2009; Tuohimaa et al, 2004) og/eller at mænd med høje blodkoncentrationer (>75-80 nmol/l) oftere diagnosticeres med prostatakræft i senere stadier (Ahn et al, 2008; Travis et al, 2009). I ekspertrapporten fra IARC konkluderes det, at evidensen for D-vitamins betydning for kræftforebyggelse endnu er utilstrækkelig, og at yderligere interventionsstudier med målte D-vitamin-blodkoncentrationer ved indgang i studiet er nødvendige. Desuden understreges det, at langtidseffekter af høje blodkoncentrationer af D-vitamin er ukendte.

Udover kræft i tyktarm, bryst og prostata, har D-vitamin også været sat i relation til kræft i huden (både almindelig hudkræft og modermærkekræft). Her er det dog særdeles vanskeligt at tolke litteraturen, idet solstråling er både den væsentligste kilde til D-vitamin og en betydelig risikofaktor for udvikling af hudkræft (IARC, 1992). Der er ikke publiceret interventionsstudier omhandlende supplementering med D-vitamin og kræft i huden, men et observationelt studium har indikeret, at personer med lave blodkoncentrationer oftere diagnosticeres med mere alvorlig modermærkekræft (højere Breslow tykkelse) (Newton-Bishop et al, 2009).

Konklusion

Evidensen for sammenhænge mellem D-vitamin og udvikling af kræft er endnu utilstrækkelig. På baggrund af de publicerede studier er det umuligt at skelne mellem den reelle virkning af D-vitamin og konfundering af andre livsstilsforhold. Negative effekter af høje D-vitaminniveauer i blodet kan ikke fuldt udelukkes.

D-vitamin og forebyggelse af astma og allergi

Forekomsten af både astma og allergi er steget voldsomt i Danmark gennem de seneste årtier, ligesom det også har været tilfældet i den øvrige vestlige verden (Linneberg et al, 2001; 2007). Baggrunden for denne markante udvikling kendes ikke, men teorierne er mange, og én af dem der for tiden er en del opmærksomhed omkring er, at D-vitamin spiller en rolle i forhold til udbredelsen af astma og allergi. Blandt de forskere, der argumenterer for en sammenhæng, er der dog uenighed om, i hvilken retning D-vitamin påvirker udviklingen af astma og allergi: nogle påpeger et sammenfald mellem anbefalinger om D-vitamin tilskud til spædbørn og stigningen i astma og allergi og mener altså, at det er for meget D-vitamin i det første leveår, der medfører en øget risiko for sidenhen at udvikle allergiske sygdomme (Wjst, 2006); andre argumenterer for, at der er en sammenhæng med faldende D-vitamin niveauer generelt, og at den øgede forekomst af astma og allergi kan relateres til for lave D-vitamin niveauer hos gravide kvinder og dermed, at det er for lidt D-vitamin i fostertilstanden, der øger risikoen for at udvikle astma eller allergi som barn (Litonjua & Weiss, 2007; Weiss & Litonjua, 2007).

Der foreligger endnu ikke resultater af randomiserede interventionsstudier med D-vitamin i relation til behandling eller forebyggelse af astma og allergi, men disse er undervejs fra studier i både Danmark og andre vestlige lande. Indtil videre baseres teorierne om betydningen af D-vitamin derfor udelukkende på observationelle, epidemiologiske studier; dyreforsøg samt viden om D-vitamins betydning for immunforsvaret og lungernes udvikling i relation til astma (Litonjua, 2009).

Astma

Flere store studier fra Nordamerika og Kina har påvist sammenhænge mellem astma og mutationer i gener med relation til D-vitamin – primært genet for D-vitaminreceptoren (VDR) (Poon et al, 2004; Raby et al, 2004; Wjst et al, 2006; Saadi et al, 2009), hvilket kan indikere, at D-vitamin har betydning for risikoen for at udvikle astma. Resultaterne er dog ikke entydige, da det ikke nødvendigvis er de samme specifikke mutationer, der har vist sig at være af betydning i alle studierne, og andre studier har ofte ikke kunnet genfinde disse primært rapporterede sammenhænge (Vollmert et al, 2004).

En sammenhæng mellem et lavt indtag af D-vitamin blandt mødre under graviditeten og en øget risiko for astmasymptomer hos børn i 3-5 års alderen er påvist i 3 forskellige studier fra både USA og Europa (Camargo et al, 2007; Devereux et al, 2007; Erkkola et al, 2009). Omvendt har et enkelt studium vist en sammenhæng mellem høje serumniveauer (>75 nmol/l vs. <30 nmol/l) af D-vitamin hos mødre under graviditeten og en øget forekomst af astma hos deres børn i 9 års alderen (Gale et al, 2008), og en sammenhæng mellem D-vitamin tilskud i det første leveår og astma hos voksne er påvist i en finsk fødselskohorte (Hyppönen et al, 2004).

Blandt astmatiske børn i Costa Rica har man fundet, at lave serumniveauer (<50 nmol/l) af D-vitamin er associeret med et højere medicinforbrug og en øget risiko for astmarelateret hospitalsindlæggelse (Brehm et al, 2009). Tillige er der påvist dårligere lungefunktion blandt voksne med lave serumkoncentrationer (≤40,4 nmol/l) af D-vitamin end blandt voksne med højere koncentrationer (≥85,7 nmol/l) i et stort amerikansk kohortestudium (Black & Scragg, 2005). Disse to studier tyder på, at D-vitamin ikke kun kan have relation til udviklingen af astma hos børn men også kan have betydning for voksne og for symptombelastningen hos dem, der allerede har fået konstateret astma.

Allergi

Med hensyn til allergi peger de fleste hidtidige epidemiologiske studier på, at høj D-vitaminstatus er associeret med en højere risiko for allergi. Et engelsk studium har vist, at 9 måneder gamle børn af mødre med høje serumkoncentrationer (>75 nmol/l) af D-vitamin sidst i graviditeten havde større risiko for at have atopisk eksem end børn af mødre med lavere D-vitamin niveauer (<30 nmol/l) (Gale et al, 2008). En positiv sammenhæng mellem indtagelse af D-vitamin tilskud i det første leveår og senere udvikling af allergi er blevet påvist i 2 studier hos henholdsvis børn (Back et al, 2009) og voksne (Hyppönen et al, 2004). Ligeledes er der i et stort tværnsnittstudium fundet en positiv sammenhæng mellem høje serumkoncentrationer af D-vitamin og allergisk rhinitis (høfeber) blandt voksne (Wjst, 2007). Resultaterne fra et nyligt studium blandt voksne i Storbritannien tyder dog på, at både meget høje (>135 nmol/l) og meget

lave (<25 nmol/l) serumkoncentrationer af D-vitamin er relateret til høje niveauer af total IgE (Hyppönen et al, 2009), og i det tidligere omtalte studium blandt astmatiske børn i Costa Rica fandt man en invers relation mellem D-vitaminsniveauer og total IgE (Brehm et al, 2009).

Konklusion

Et indtil videre relativt begrænset antal videnskabelige undersøgelser peger på, at D-vitamintilskud kan have potentiel negativ betydning for udvikling af allergi, mens der både er indikationer for en positiv og en negativ betydning af D-vitamintilskud for udvikling af astma. Resultaterne har imidlertid ikke været konsistente, og der foreligger endnu ikke resultater af randomiserede studier. Man kan således ikke med den foreliggende viden konkludere, om D-vitamin påvirker risikoen for udvikling af allergi eller astma.

D-vitamin og forebyggelse af hjertekarsygdom

Den lavere incidens af hjertekarsygdom (CVD) i middelhavslandene sammenlignet med den nordlige del af Europa har været forklaret ved en beskyttende effekt af middelhavskosten. Der er imidlertid også en tæt association mellem forekomsten af hjertekarsygdom og breddegraden og dermed til mulig soleksposition i den europæiske befolkning (Wong, 2008), men da D-vitaminstatus generelt er lavere i Sydeuropa end i Nordeuropa, kan denne association næppe være medieret af D-vitamin.

Association mellem 25-hydroxyvitamin D (25OHD) i blodet (D-vitaminstatus) og hjertekarsygdom er undersøgt i store tværsnitsundersøgelser af befolkningen i USA – NHANES III (Melamed et al, 2008a; Kendrick et al, 2009). Der er en invers sammenhæng mellem D-vitaminniveauet i blodet og klinisk CVD, således at prævalensen af CVD er ca. dobbelt så høj blandt personer med lavt sammenlignet med højt/normalt D-vitaminstatus (Melamed et al, 2008a; Kendrick et al, 2009). Justeret for kendte kardiovaskulære risikofaktorer som alder, køn, rygning, fysisk aktivitet, BMI, systolisk blodtryk, lipider, medicinsk behandling m.m. er der stadig en signifikant association med en 20-80% øget risiko ved henholdsvis lav versus normal værdi og laveste versus højeste kvartil af 25OHD.

Opfølgning på mortaliteten (8-9 år) i NHANES III viste en 26% højere dødelighed blandt patienter i den laveste 25OHD kvartil (Melamed et al, 2008b). I en 7,7 års opfølgning af europæiske patienter (LURIC Study) med koronar hjertesygdom fandtes en mere end 4 gange øget justeret risiko for pludselig hjertedød og en mere end fordoblet risiko for død af hjertesvigt ved 25OHD i laveste kvartil sammenlignet med højeste kvartil (Pilz et al, 2008).

Nøjere prospektive analyser af NHANES III og LURIC kohorterne bekræfter denne association (Dobnig et al, 2008; Ginde et al, 2009b). Afhængig af hvilken grænse for lavt D-vitamin, der indgår i analyserne, findes mortaliteten af alle årsager øget 50-100% sammenlignet med den valgte reference for normal D-vitaminstatus, hvis der justeres for de ovenfor nævnte risikofaktorer. Den kardiovaskulære overdødelighed er mere end fordoblet. *Framingham Offspring* studiet (Wang et al, 2008) har analyseret kardiovaskulære hændelser, hvor 25OHD under 37 nmol/l sammenlignet med over 37 nmol/l var associeret med en 60% øget risiko. I et andet studium af 18.225 mænd fandtes en mere end fordoblet justeret risiko for blodprop i hjertet med 25OHD i laveste kvartil sammenlignet med højeste (Giovannucci et al, 2008). I Frammingham studiet gjaldt associationen imidlertid kun for patienter med hypertension, mens den var opretholdt for andre grupper i de øvrige studier.

Et randomiseret kontrolleret studium (Trivedi et al, 2003) har set på effekten af 5 års behandling med 2500 µg (100.000 IE) cholecalciferol hver 4. måned sammenlignet med placebo på selvrapporerede forekomst af kardiovaskulær sygdom eller død af kardiovaskulær sygdom bedømt ud fra dødsattester. Den relative risiko var 0,90 (95% KI 0,77-1,15) for sygdom og 0,88 (95% KI 0,74-1,06), og der var således ingen signifikant effekt. Studiet var imidlertid primært designet til at teste effekt på frakturer.

Vedrørende mekanismen bag den eventuelle sammenhæng mellem D-vitaminmangel og hjertekarsygdom, tyder et enkelt nyt studium på, at 1,25-dihydroxyvitamin D spiller en rolle for den aterosklerotiske proces ved type 2 diabetes (Oh et al, 2009). Desuden kan det være relateret til en aktivering af parathyroideahormon (PTH). Hyperparathyoidisme er ledsaget af en række kardiovaskulære ændringer og en øget risiko (Fitzpatrick et al, 2008). PTH kan også være medvirkende til den relativt sjældne reversible kardiomyopati, som kan ses ved svær osteomalaci med hypocalciæmi hos børn (Brown et al, 2009).

Konklusion

I tværsnitsundersøgelser er 25OHD-niveauet uafhængigt inverst associeret til risikoen for hjertekarsygdom. Større randomiserede, kontrollerede studier savnes til afklaring af denne sammenhæng og betydningen af D-vitamintilskud. I den sammenhæng bør betydningen af hypertension og øvrige risikofaktorer nærmere afklares.

D-vitamin og forebyggelse af diabetes

Type 1 diabetes mellitus

Der er en kraftig stigning i type 1 diabetes hos børn både i Danmark og resten af Europa. Baggrunden for denne stigning er ukendt. Da type 1 diabetes er en autoimmun sygdom, hvor immunsystemet slår beta-cellerne ihjel, har faktorer der påvirker immunsystemet herunder D-vitamin været i søgelyset som en mulig årsag. Indtil videre findes der ingen humane randomiserede, kontrollerede studier, som viser, at D-vitamintilskud kan forhindre udvikling af type 1 diabetes hos mennesket.

Epidemiologiske studier

Der er en nord-syd gradient med højere forekomst i nord af type 1 diabetes (Rewers et al, 1988; Mohr et al, 2008) og sæsonvariation med højere incidens om vinteren (Douglas et al, 1999; Green et al, 2001). Desuden har studier vist en sammenhæng mellem middeltemperatur og antal solskinstimer og type 1 diabetes (Dahlquist et al, 1994). Ingen af disse studier har dog måling af D-vitamin på individ niveau og kan derfor ikke påvise causal sammenhæng. Ved debut af type 1 diabetes er der fundet lavere niveau af D-vitamin hos børn og voksne sammenlignet med raske (Pozzilli et al, 2005; Littorin et al, 2006), men D-vitamin niveauet i perioden op til diabetes debut er ukendt og derfor er betydningen af dette fund usikker. En stor finsk fødselskohorte-undersøgelse af over 10.000 børn viste, at D-vitamintilskud på 50 µg (2000 IE) dagligt i første leveår kunne reducere forekomsten af diabetes 30 år efter med ca. 80% (Hyppönen et al, 2001). Effekten var kun let reduceret ved uregelmæssig indtagelse. Et multicenter studium fra Europa af 820 patienter og 2335 kontrolpersoner viste en reduktion på 30-35% i risiko ved tilskud med D-vitamin i første leveår, størrelsen af tilskuddet var ikke nærmere defineret (Anonymous, 1999). Et mindre studium fra Norge af 84 patienter og 1047 kontrolpersoner viste tillige reduktion på 70% af diabetes hos børn, hvis moder havde taget levertran under graviditeten, og et opfølgende studium fandt reduktion i risiko ved indtag i første leveår (Stene et al, 2000; Stene et al, 2003). Ingen af disse studier har dog målt D-vitamin i serum.

Dyrestudier

Hos dyr er lavt niveau af D-vitamin associeret til autoimmune sygdomme (Holick, 2004; van der Mei et al, 2007) og accelererer den autoimmune proces (Giulietti et al, 2004). Desuden har man vist, at tilskud med D-vitamin kan forebygge udviklingen af type 1 diabetes samt andre autoimmune sygdomme (Fournier et al, 1990; Lemire & Archer, 1991; Mathieu et al, 1994; Mathieu et al, 2004; Mathieu et al, 2005).

Genetik

Forskellige D-vitamin receptorgener er associeret til immunresponset hos børn med type 1 diabetes (Garcia et al, 2007), men en meta-analyse kunne ikke bekræfte en sammenhæng mellem VDR-genotype og diabetes. Til gengæld er der fundet, at gener, som koder for det enzym (CYP27B1), som konverterer D-vitamin til dets aktive form, er associeret til type 1 diabetes (Lopez et al, 2004).

Insulinsekretion og glukosemetabolisme

Se under afsnittet om type 2 diabetes.

Humane interventionsstudier efter debut

Der findes et interventionsstudium, hvor der blev givet 0,25 µg calcitriol hver anden dag til 70 børn og unge ved debut. Der var ingen forskel efter 12 mdr. i bevarede betaceller målt som stimuleret c-peptid. Der var ingen måling af D-vitamin før interventionen (Pitocco et al, 2006).

Et kinesisk randomiseret studium med intervention med D-vitamin til patienter med "Late Onset Autoimmune diabetes in Adults" viste bevaret betacelle-funktion 1 år efter opstart hos gruppen, der fik D-vitamin, men kontrolgruppen havde højere c-peptid før interventionen og case-gruppen højere HbA1c før opstart. Heller ikke dette studium målte D-vitamin i serum før interventionen (Li et al, 2009).

Konklusion

Der er fundet association mellem D-vitamintilskud og risikoen for type 1 diabetes, men der er ingen sikker evidens for, at D-vitaminindtaget påvirker risikoen for at udvikle type 1 diabetes eller forløbet af sygdommen. Derudover er der manglende viden om optimale blodniveauer af D-vitamin både før, under og efter sygdoms debut samt evt. effekt af intervention med D-vitamin eller kalcium.

Type 2 diabetes mellitus

Hovedelementerne i patogenesen til type 2 diabetes er insulinresistens og nedsat insulinsekretion. Fra *in vitro* studier og dyreforsøg er der holdepunkter for, at D-vitamin og kalcium kan spille en rolle for både glukosestimuleret insulinsekretion og insulinsensitivitet (Pittas et al, 2007a).

Epidemiologi

Hos ikke-diabetiske individer er blodets indhold af 25-hydroxyvitamin D (25OHD) associeret med estimerer for begge hovedelementer i patogenesen, bedømt ved de mest avancerede metoder ('Hyperglykæmisk clamp'), således at D-vitaminstatus var positivt korreleret med glukosestimuleret insulinrespons og insulinsensitiviteten (Chiu et al, 2004).

Der er fundet reduceret incidens af type 2 diabetes efter 22 års opfølgning blandt mænd med D-vitamin i højeste kvartil (Knekt et al, 2008) samt nedsat incidens blandt amerikanske kvinder, der tog kalcium/D-vitamintilskud på > 1200 mg/20 µg (800 IE) sammenlignet med < 600 mg/10 µg (400 IE) (Pittas et al, 2006). En sådan sammenhæng kunne imidlertid ikke genfindes efter 7 års observation i en placebo kontrolleret undersøgelse af 33.951 kvinder, hvoraf 16.999 fik dagligt tilskud med 10 µg (400 IE) D-vitamin + 1000 mg kalcium (de Boer et al, 2008).

To nylige studier har vist en sammenhæng mellem lav D-vitaminstatus og risikoen for graviditets (gestationel) diabetes (Zhang et al, 2008; Clifton-Bligh et al, 2008), men yderligere undersøgelser er nødvendige for afklaring af dette.

Klinisk kontrollerede studier

Den mulige effekt af D-vitamin og/eller kalciumsubstitution på insulinsekretion og -sensitivitet er kun undersøgt hos normale personer med nedsat glukosetolerance og patienter med type 2 diabetes i mindre korttidsstudier. Resultaterne er ikke konsistente. Den største undersøgelse viste marginal effekt på fasteglukose og insulinfølsomhed hos patienter med nedsat glukosetolerance af 500 mg kalcium og 17,5 µg (700 IE) vitamin D₃ (Pittas et al, 2007b), mens de øvrige ikke viste effekt af 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) ved nedsat glukosetolerance (Ljunghall et al, 1987; Lind et al, 1989) eller diabetes (Orwoll et al, 1994) eller af vitamin D₃ ved ikke-diabetes patienter (Tai et al, 2008) og diabetes (Jorde & Figenshau, 2009). Ingen af disse undersøgte grupper havde dog betydelig D-vitaminmangel. Større randomiserede interventionsstudier af personer/patienter med D-vitaminmangel bør derfor gennemføres for dels at belyse betydningen af D-vitaminmangel ved diabetes og dels den eventuelle effekt af tilskud af D-vitamin og/eller kalcium.

Metodologisk problemer

Den 'gyldne standard' for undersøgelse af insulinsensitiviteten - *Clamp*-studier - er tidsrøvende, dyre og belastende for patienten. I større studier er man derfor nødt til at anvende andre mere usikre undersøgelser som fx Homeostasis Model Assessment (HOMA) og glukosebelastning.

Hos ikke-diabetiske individer kan insulinsekretionen estimeres ved hjælp af blandt andet glukosebelastning (intravenøst og per oralt), glukagon stimulation og ved hjælp af *Clamp*-teknikken (hyperglykæmisk).

Ved diabetes vil det aktuelle glukoseniveau og den eventuelle medikamentelle behandling påvirke disse estimerer for insulinsekretion og -sensitivitet. Studier af insulinsensitivitet og -sekretion gennemføres derfor bedst tidligt i diabetesforløbet. På grund af de anførte metodologiske problemer kan man ud fra de få randomiserende undersøgelser (Ljunghall et al, 1987; Lind et al, 1989; Orwoll et al, 1994; Pittas et al, 2007b;

Tai et al, 2008; Jorde & Figenshau, 2009) ikke drage nogen konklusion om D-vitamins eventuel effekt på glukosemetabolismen ved type 2 diabetes.

Konklusion

Nogle, men ikke alle studier har fundet en positiv association mellem D-vitaminmangel og udviklingen af type 2 diabetes, men betydningen af dette og den eventuelle effekt af kalcium- og D-vitamintilskud er uafklaret.

D-vitamin og forebyggelse af multipel sklerose

Ætiologien ved multipel sklerose (MS) er fortsat ukendt, men interaktion mellem miljø- og genetiske faktorer spiller en rolle. Det estimeres, at op mod 80% af MS-tilfælde teoretisk kunne forebygges ved eliminering/korrektion af miljøfaktorer (Ebers, 2008). De bedst dokumenterede miljøfaktorer er sollysets betydning for blodets indhold af D-vitamin (Myhr, 2009), tobaksrygning (Riise et al, 2003), Epstein-Barr virus (EBV), hvor det er vist at sen EBV-infektion (mononukleose) øger risikoen for MS med en faktor 2 (Nielsen et al, 2007a), at individer med høj titer af antistoffer mod EBV har større risiko for at udvikle MS (Nielsen et al, 2007b), og at der er interaktion mellem EBV og vævstypen HLA-B*15 (DR2), således er risikoen for MS øget med en faktor 7, hvis man har haft mononukleose og samtidig har vævstypen HLA-B*15 (Nielsen et al, 2009).

D-vitamin er bedst kendt for modulation af calciumhomeostasen, men har også kraftigt immunmodulerende potentiale. 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) inducerer anti-inflammatoriske processer ved reduktion af MHC-class II, hæmning af T-lymfocyt proliferation, nedregulering af de proinflammatoriske cytokiner heriblandt interferon (INF)- γ , tumor nekrose faktor (TNF)- α og opregulering af de antiinflammatoriske cytokiner interleukin (IL)-10 og transforming growth factor (TGF)- β , der blandt andet produceres af regulatoriske T-lymfocytter. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hæmmer også proliferationen af B lymfocytter, nedsætter immunglobulinproduktionen og inducerer apoptose (Smolders et al, 2008a).

D-vitaminsyntese i huden ved eksposition for sollys (ultraviolet B stråling) er den vigtigste kilde til D-vitamin. Der er påvist en invers korrelation mellem MS prævalens og sollys (Acheson et al, 1960; Sutherland et al, 1966; van der Mei et al, 2007) og en invers korrelation mellem MS prævalens og breddegrad som markør for eksposition for sollys (Kurtzke, 1967). Kraftig eksposition for sollys i barndommen og heraf følgende øget aktinisk hudskade (bestrålingsskade) fandtes associeret med en lavere risiko for MS i Australien (van der Mei et al, 2003), og større udendørs aktiviteter i barndom og ungdom reducerede MS risikoen i Nordnorge (Kampman et al, 2007). Blandt franske bønder fandtes hyppigheden af MS signifikant større i det nordøstlige Frankrig sammenlignet med de sydfranske regioner (Vukusic et al, 2007). I et prospektivt case-kontrol studium af amerikansk militærpersonale ($n > 7$ millioner) fandtes lav 25-hydroxyvitamin D (25OHD)-koncentration i blodet i ungdommen at være associeret med en øget risiko for at udvikle MS senere i livet (Munger et al, 2006). Et vigtigt indicium for sammenhængen mellem indtagelse af D-vitamin og MS fandtes i et longitudinelt studium af 2 store kohorter af amerikanske sygeplejersker på henholdsvis 92.253 kvinder fulgt igennem 20 år og 95.310 kvinder fulgt igennem 10 år. Igennem *follow-up* perioden fik 173 kvinder diagnosen MS. Risikoen for at få MS var 33% lavere for de 20% af kvinder med højest dagligt D-vitaminindtag (median 16 μg (641 IE) dagligt) end for de 20% af kvinder med lavest D-vitaminindtag (median 1,45 μg (58 IE) daglig). Også supplerende D-vitamintilskud var omvendt korreleret til risikoen for MS. Den relative risiko for kvinder, som tog et D-vitamintilskud på $\geq 10 \mu\text{g}$ (400 IE) per dag var reduceret med 41% i forhold til kvinder uden supplerende D-vitamintilskud. (Munger et al, 2004).

Også fødselsmåneden synes at have en indflydelse på risikoen for at udvikle MS. Individer født i maj har højere risiko og individer født i november relativt lavere risiko for at udvikle MS tydende på en mulig rolle for D-vitamin under svangerskabet (Hanwell et al, 2008; Salzer et al, 2010).

Lave blodkoncentrationer af D-vitamin ($\leq 50 \text{ nmol/l}$) er blevet fundet hos 50-70% af patienter i forskellig MS populationer (Nieves et al, 1994; Mahon et al, 2003; Ozgocmen et al, 2005; Soilu-Hanninen et al, 2008).

Mens der således er en del publikationer, der indikerer en sammenhæng mellem sollys og risiko for MS, er der færre publikationer omhandlende D-vitamins indflydelse på sygdomsaktiviteten hos MS patienter. Lave D-vitamin blodkoncentrationer er fundet under attacker hos patienter med attakvis (relapsing-remitting) MS (Soilu-Hanninen et al, 2005; Soilu-Hanninen et al, 2008), og høje D-vitamin plasmaniveauer har været associeret med lav sygdomsaktivitet og handicap hos MS patienter (Smolders et al, 2008b). For nylig er det rapporteret, at børn, som udviklede sikker MS efter deres første kliniske episode tydende på MS, havde et signifikant lavere indhold af 25OHD i blodet sammenlignet med de, som ikke videreudvikledes til MS (Hanwell et al, 2008).

Dyreeksperimentelle studier har vist, at administration af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ før induktion af eksperimentel autoimmun encephalomyelitis (EAE) hos rotter fuldstændig forhindrede udvikling af symptomer (Cantorna et al, 1996). Når $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ blev givet efter immunisering, men før udvikling af symptomer, forhindrede sygdomsudbrud eller sygdommen forløb mildere. Når $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ først blev givet, efter at dyrene havde udviklet kliniske symptomer på EAE, standsedes udviklingen af symptomer eller symptomerne regredierede (Smolders et al, 2008a).

Konklusion

Der er nogle indikationer for, at D-vitamin har betydning for modtageligheden af multipel sklerose, og at D-vitamin måske kan modulere sygdomsaktiviteten ved multipel sklerose, men der mangler randomiserede studier, der evt. kan bekræfte, om D-vitamintilskud kan nedsætte risikoen for multipel sklerose. Den optimale dosis og serumkoncentration af 25OHD er fortsat ukendt og kræver flere studier, ligesom bestemmelse af målgruppen for D-vitaminintervention, såvel profylaktisk som terapeutisk intervention.

D-vitamin og forebyggelse af infektiøse sygdomme

Man har for mere end 100 år siden observeret, at sygdommen rickets ofte var ledsaget af en øget forekomst af øvre luftvejsinfektioner (Khajavi & Amirhakimi, 1977). Torskelevertran og UV-lys har været anvendt til at behandle Tuberkulose (TB) siden 1930'erne (Martineau et al, 2007a). Økologiske undersøgelser har desuden vist en tæt sammenhæng mellem årstider, sæsonvariationer i plasma-25-hydroxyvitamin D (25OHD) og forekomsten af infektionssygdomme, fx septisk shock (Danai et al, 2007), øvre luftvejsinfektioner (Grant, 2008) og influenza (Cannel et al, 2006; Grant, 2008). Vitamin D receptoren (VDR) og 25OHD-1 α -hydroxylase er til stede i de immunkompetente celler, således at de kan konvertere 25OHD til 1,25(OH) $_2$ D, der igen kan bindes til sin nukleære receptor (Ballah et al, 1983). *Mycobacterium tuberculosis* og forskellige vira stimulerer en "Toll-like" receptor på makrofagernes overflade, der både opregulerer VDR og 1 α -hydroxylasen (Liu et al, 2006). Det dannede 1,25(OH) $_2$ D inducerer derefter dannelsen af et antimikrobielt peptid, cathelicidin, der er i stand til at dræbe intracellulære tuberkelbakterier (Liu et al, 2006). Cathelicidin, der også dannes i respirationsvejsepitelet og her stimuleres af vira, har en bredspektret virkning og hæmmer både gram-positive og gram-negative bakterier, virus og svampe (Ramanathan et al, 2002). D-vitamin regulerer også produktionen af β -defensin, der har tilsvarende effekter (Wang et al, 2004). Herudover hæmmer D-vitamin produktionen af proinflammatoriske cytokiner (interferoner og tumor nekrosesfaktor α) og kan således undertrykke det inflammatoriske respons (Cnatona et al, 2008). En stor kohorteundersøgelse (Ginde et al, 2009a) fra NHANES III undersøgelsen i 1988-94 omfattende 18.883 voksne har vist en association mellem lav serum-25OHD og øget forekomst af øvre luftvejsinfektioner uanset årstid. Denne sammenhæng var stærkest hos individer med astma (OR 5,67, p <0.007). En tilsvarende kohorteundersøgelse fra NHANES III undersøgelsen omfattende 14.076 voksne viste en positiv sammenhæng mellem serum-25OHD og lungefunktionen (FEV1 og FVC) (Black & Scragg, 2005).

På denne baggrund er der gennemført et begrænset antal randomiserede, kliniske undersøgelser for at belyse effekten af intervention med D-vitamin på øvre luftvejsinfektioner og TB (tabel 8 og 9) (Yamshchikov et al, 2009).

Øvre luftvejsinfektioner og virusinfektioner (influenza, HIV)

Aloia og Li-Ng (2007) fandt i et randomiseret, kontrolleret studium (RCT) af 3 års varighed, at 20 μ g (800 IE) per dag af D $_3$ i forhold til placebo hos afroamerikanske kvinder markant reducerede forekomsten af selv-rapporteret influenza og øvre luftvejsinfektioner om vinteren, men ikke om sommeren, hvor der var meget få tilfælde. Risikoen faldt yderligere ved at øge D-vitaminindtaget til 50 μ g (2000 IE) per dag. Dette fund kunne dog ikke reproducere i et understudium af en stor osteoporoseundersøgelse (RECORD) (Avenell et al, 2007). Studiet var baseret på selv-rapportering af infektioner og antibiotikaforbrug over en uge. Det var karakteriseret ved en lav kompliance vedrørende indtagelse af vitamin D $_3$ og kalcium (55% var kompliance efter 2 år), lav besvarelsesprocent, høj alder, relativt lav D-vitamindosering (20 μ g (800 IE) per dag) og en lille stigning i plasma-25OHD. En per protokol analyse af dem, der var kompliance og svarede på spørgeskemaet, viste en grænsesignifikant reduktion i forekomsten af infektioner (OR = 0.80, 95% KI 0.64-1.01, P = 0.06). Endelig viste et 12 ugers interventionsstudium af Li-Ng et al (2009) gennemført i vinteren og foråret 2007 ingen effekt af 50 μ g (2000 IE) D $_3$ per dag på forekomst, varighed eller alvorlighed af øvre luftvejsinfektion til trods for en betydelig stigning i serum-25OHD efter de 12 uger.

Arpadi et al (2009) gav i et factorielt design 2500 μ g (100.000 IE) D $_3$ eller placebo 2 gange månedlig i et år til 56 HIV-positive børn og unge med eller uden antiviral behandling. Til trods for at der blev opnået en pæn stigning i serum-25OHD, var der ingen signifikant effekt på stigningen i CD4-tal eller forbedringen af den virologiske kontrol.

Tuberkulose

Martineau et al (2007b) viste, at en enkelt dosis på 2500 μ g (100.000 IE) D $_2$ givet til positive kontakter til patienter med aktiv TB i forhold til placebo kunne forbedre deres immunologiske kontrol med Calmette-Guérin-bakterien, der er et surrogat for *Mycobacterium tuberculosis*. Wejse et al (2009) kunne imidlertid ikke påvise nogen effekt af 2500 μ g (100.000 IE) D $_3$ givet 3 gange over 1 år på konverteringen af positive ekspektorer eller på sygdomsaktivitet eller mortalitet hos 365 voksne afrikanere fra Guinea-Bissau, der samtidig blev behandlet med antituberkuløs medicin. Fortolkningen af studiet kompromitteres imidlertid af, at

deltagerne havde en god D-vitaminstatus ved baseline, og at de steg lige meget i serum-25OHD i interventionsgruppen og placebogruppen under behandlingen. Det er uvist om dette skyldes indtag af D-vitamin udenfor studiets design, sæsonvariationer, effekt af den antituberkuløse behandling eller en for lav D-vitaminindosis. I modsætning hertil fandt Nursyam et al (2006), at 2500 µg (100.000 IE) per dag af D-vitamin sammenlignet med placebo i løbet af 6 uger signifikant øgede konverteringen til dyrknings negativt ekspektorat og desuden forbedrede det radiologiske billede hos voksne, der samtidig fik standard TB-behandling. Morcos et al (1998) fandt ligeledes, at 25 µg (1000 IE) D-vitamin per dag til børn med pulmonal og extrapulmonal TB sammen med standard TB-behandling reducerede TB-relaterede symptomer og signifikant øgede kropsvægten i forhold til TB-behandling alene. De to sidste studier har desværre ikke rapporteret serum-25OHD værdier. Ved D-vitaminbehandling af TB har man overvejet muligheden af hyperkalkæmi på grund af en øget konvertering af 25OHD til 1,25(OH)₂D. En RCT fra 1981 (Gwinup et al, 1981) viste imidlertid, at tilskud på 1250 µg (50.000 IE) vitamin D₂ per dag ikke ændrede serum-kalcium hos patienter med TB i forhold til placebo.

Konklusion

Der er dokumenteret biologiske mekanismer, der evt. kan forklare en fordelagtig effekt af bedret D-vitaminstatus på øvre luftvejsinfektioner, influenza og TB, og epidemiologiske undersøgelser støtter en sådan effekt. De foreliggende randomiserede kliniske undersøgelser er imidlertid få og giver varierende resultat. En væsentlig årsag hertil er studierne design (specielt vedrørende deltagerantal, varighed, sæsonvariationer, D-vitaminindosis, effektvalg) og gennemførelse (komplians, adhærens, rapportering). Der savnes store dobbelt-blindede, randomiserede, velplanlagte kliniske undersøgelser i relevante populationer.

Tabel 8. Oversigt over randomiserede, kontrollerede studier som har undersøgt effekter af tilskud med D-vitamin og evt. kalcium på risikoen for virusinfektionssygdom.

Kilde	Antal (% kvinder)	25OHD nmol/l Basline Efter intervention *	Studieland og type deltagere	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium+ µg (IE) D-vitamin per dag	Akkumuleret dosis/opfølgning	Resultat
Virale infektioner (øvre respirationsvejsinfektioner (ØRI); influenza (I))						
Aloia & Li-Ng, 2007 DB, RCT	208 (100) N1 = 104 N2 = 104	D1 = 47 D1 = 87* D2 = 43 D2 = IR*	USA Postmenopausale kvinder	24 mdr. 20 µg (800 IE) D3 + 12 mdr. 50 µg (2000 IE) eller 36 mdr. placebo	1.296.000 IE/36 mdr.	Lavere antal rapporterede ØRI og I i D3 gruppe vs. placebo (p<0.002), specielt om vinteren (p= IR) Lavere antal rapporteret ØRI på 50 µg (2000 IE)/dag vs. 20 µg (800 IE)/dag (p = IR)
Avenell et al, 2007 DB, RCT	3444 N1 = 1,740 N2 = 1,704	D = 38 D1= 62*	England Ældre personer (RECORD study)	24-62 mdr. 20 µg (800 IE) D3 + kalcium eller placebo	576.000 IE/24 mdr.	Ingen forskel i rapporteret sygdom (p = 0,23) Ingen forskel i antibiotikaforbrug (p=0,18)
Li-Ng et al, 2009 DB, RCT	162 N1=84 N2=78	D1 = 63 D1 = 89* D2 = 63 D2 = 61*	USA Raske voksne	12 uger 50 µg (2000 IE) D3 eller placebo	168.000 IE/12 uger	Ingen forskel i rapporteret hyppighed af ØRI (p=0,56), alvorlighed (P=0,40) eller varighed (P=0,86)
Urashima et al, 2010 DB, RCT	334	-	Japan Skolebørn 6-15 år	4 måneder 30 µg (1200 IE)	144000 IE/4 mdr	Færre tilfælde af influenza A (p=0.04) Ingen forskel i influenza B (p=0.13)
HIV						
Aspari et al, 2009 DB,RCT	56 N1=84 N2=78	D1 = 60 D1 = 81* D2 = 59 D2 = 55*	USA HIV inficerede børn og unge	12 mdr. 250 µg (100.000 IE) D3 hver 2. mdr. eller placebo	600.000 IE/12 mdr.	Ingen forskelle i ændring i CD4 tal og virus belastning

N= antal inkluderede, N1 = antal i interventionsgruppe, N2 = antal i kontrolgruppe, D1= baseline 25OHD i interventionsgruppe, D2 = baseline 25OHD i kontrolgruppe, * = 25OHD efter intervention, RCT = randomiseret klinisk forsøg, DB = dobbelt-blindt, IR = ikke rapporteret.

Tabel 9. Oversigt over randomiserede kontrollerede studier som har undersøgt effekter af tilskud med D-vitamin på risikoen for bakteriel infektion (TB).

Kilde	Antal (% kvinder)	25OHD nmol/l Basline Efter intervention *	Studieland og type deltagere	Varighed af behandlingen og type af tilskud: mg kalcium+µg (IE) D-vitamin (døgndosis)	Akkumuleret dosis/ op-følgning.	Resultat
TB						
Wejse et al, 2009 DB, RCT	N = 365 N1= 187 N2 = 178	D1 = 78 D1 = 98* D2 = 80 D2 = 103*	Guinea-Bissau Voksne med TB	2500 µg (100.000 IE) D3 ved baseline, 5 og 8 mdrs. TB terapi vs. placebo	300.000 IE/12 mdr. (822 IE/d)	Ingen forskel i ekspektorat konvertering, klinisk alvorlighed af TB eller 12 mdrs. mortalitet RR=1,19, 95% kl 0,58-1,95
Martineau et al, 2007b DB, RCT	N = 131 N1= 34 N2 = 33	D1 = 35 D1 = 68* D2 = IR D2 = IR*	Sydafrika Voksne med TB kontakt	2500 µg (100.000 IE) D2 ved baseline vs. placebo	100.000 IE/6 uger	20,4% større begrænsning af BCG-lux vækst (p=0.03) i behandlingsgruppe
Nursyam et al, 2006 DB,RCT	N = 67 N1=37 N2=33	D1 = IR D1 = IR* D2 = IR D2 = IR*	Indonesien Voksne med positiv TB smear	250 µg (10.000 IE) D3 første 6 uger af TB behandling vs. placebo	420.000 IE/6 uger	23% større ekspektorat konvertering (p =0.002) og 23% større Rtg. bedring (p = IR) i behandlingsgruppen
Morcos et al, 1998 RCT	N = 24 N1=12 N2=12	D1 = 45 D1 = 60* D2 = 45 D2 = 52*	Ægypten Børn (1,5-13 år) med TB	25 µg (1000 IE) D3 og TB behandling vs. TB behandling	36.000 IE/2 mdr.	Større vægt stigning (p<0.05) og 16% større reduktion i TB-symptomer (p = IR) i behandlingsgruppen

N= antal inkluderede, N1 = antal i interventionsgruppe, N2 = antal i kontrolgruppe, D1= baseline 25OHD i interventionsgruppe, D2 = baseline 25OHD i kontrolgruppe, * = 25OHD efter intervention, RCT = randomiseret klinisk forsøg, DB = dobbelt-blindt, IR = ikke rapporteret

D-vitamin og risiko for død

En række kohortestudier har belyst sammenhæng mellem mortalitet og D-vitaminstatus (Giovannucci, 2007). Om end enkelte studier ikke har fundet nogen sammenhæng (Sambrook et al, 2004; Visser et al, 2006; Freedman et al, 2007; Fisher et al, 2009), har hovedparten af de publicerede kohortestudier fundet, at et lavt D-vitaminsniveau i blodet er associeret med en øget overordnet (*all cause*) mortalitet (Dobnig et al, 2008; Pilz et al, 2009; Semba et al, 2009; Semba et al, 2010; Szulc et al, 2009) såvel som en øget risiko for død som følge af nyreinsufficiens (Wolf et al, 2007), malign- (Giovannucci et al, 2006; Freedman et al, 2007; Goodwin et al, 2009) og kardiovaskulær sygdom (Dobnig et al, 2008; Melamed et al, 2008; Pilz et al, 2008; Kilkinen et al, 2009; Semba et al, 2009).

Til dato er der kun publiceret enkelte randomiserede, kontrollerede studier, som har belyst om tilskud med D-vitamin er af betydning for risikoen for død. Undersøgelserne har primært været designet med henblik på at afklare om tilskud med D-vitamin (ofte i kombination med kalcium) mindsker risikoen for osteoporotiske frakturer, hvor risikoen for død har været belyst som sekundært effektparameter. I ingen af de enkeltstående studier har tilskud med D-vitamin ført til en mindsket mortalitet (Meyer et al, 2002; Trivedi et al, 2003; Harwood et al, 2004; Lyons et al, 2007; LaCroix et al, 2009), om end flere af studierne har vist en ikke-signifikant reduceret dødelighed (Trivedi et al, 2003; LaCroix et al, 2009). I *The Womens Health Initiative study*, som er det til dato største studium, blev 36.282 post-menopausale kvinder i alderen 51–82 år randomiseret til 7 års behandling med enten placebo eller et dagligt tilskud med 10 µg (400 IE) cholecalciferol i kombination med 1000 mg elementært kalcium. I forhold til placebo førte behandlingen til en 9% grænsesignifikant reduceret dødelighed (HR 0,91, 95% KI 0,83 – 1,01) (LaCroix et al, 2009). I overensstemmelse hermed har såvel en mega- (Abrahamsen et al, 2009) som en meta-analyse (Autier & Gandini, 2007) dokumenteret en signifikant reduceret dødelighed som følge af tilskud med D-vitamin. I en mega-analyse, baseret på 28.710 individer inkluderet i 5 randomiserede kontrollerede studier, blev der således fundet en 12% signifikant reduceret dødelighed som følge af tilskud med kalk og D-vitamin (HR 0,88; 95% KI, 0,81-0,97, p<0,01) (Abrahamsen et al, 2009). Ligeledes viste en meta-analyse, som inkluderede 18 randomiserede studier, at tilskud med D-vitamin (gennemsnitlig daglige dosis på 13 µg (528 IE) førte til en 7% signifikant reduceret mortalitet (HR 0,93, 95% KI, 0,87-0,99) (Autier & Gandini, 2007). Da hovedparten af de tilgængelige studier som anført har haft frakturprofylakse som primære endepunkt, er der i de fleste af studierne givet tilskud af såvel D-vitamin som kalcium, mens kun et fåtal af studierne har undersøgt effekten af monoterapi med D-vitamin. I den anførte meta-analyse var den relative risikoreduktion imidlertid i samme størrelsesorden for studier med D-vitamintilskud som monoterapi (HR 0,91, 95% KI, 0,78–1,06, n=5 studier) som for studier, hvor der blev givet tilskud af D-vitamin i kombination med kalcium (HR 0,93; 95% KI, 0,86–1,01 n=13 studier), tydende på at den reducerede dødelighed kan tilskrives tilskud med D-vitamin (Autier & Gandini, 2007). I en reanalyse af Autier & Gandini's metaanalyse, hvor 5 af studierne blev ekskluderet af forskellige metodologiske årsager, og et nyt studie medtaget, blev ikke fundet effekt på mortalitet (RR 0,97; 95% KI 0,92-1,02) (Chung et al, 2009). Der foreligger ikke data fra randomiserede studier, som har haft en tilstrækkelig størrelse til at belyse, hvorvidt den mindskede mortalitet i særdeleshed kan tilskrives en reduceret årsagsspecifik dødelighed.

Konklusion

D-vitamintilskud fører ikke til øget mortalitet, derimod er det muligt at D-vitamintilskud fører til nedsat mortalitet.

Risici ved høje D-vitaminindtag

Hypervitaminose D og hyperkalkæmi

Resultatet af for højt D-vitaminindtag er hypervitaminose D, hvilket medfører forhøjet calciumkoncentration i plasma (hyperkalkæmi). De toksiske effekter af D-vitamin er primært relateret til den frie metabolit 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), som dannes via hydroxylering af 25-hydroxyvitamin D (25OHD) i nyrene. Under normale omstændigheder reguleres plasmakoncentrationen af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ omkring et relativt konstant niveau, men ved høje plasmakoncentrationer af 25OHD kan denne regulering ikke opretholdes, og koncentrationen af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stiger (Vieth, 2007). Høje koncentrationer af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bevirker et øget optag af calcium i tarmen og øget mobilisering af calcium fra knoglerne, hvilket medfører forhøjet udskillelse af calcium i urinen (hyperkalkuri) og hyperkalkæmi. Hyperkalkæmi defineres som et serum Ca-niveau $> 2,75$ mmol/l (SCF, 2002). Symptomerne på hypervitaminose D skyldes hyperkalkæmi og inkluderer generelle symptomer såsom tørst, øget vandladning, kløe, muskelsvaghed, kvalme og opkast, træthed, mave-tarm problemer, uregelmæssige hjerterytmer og urinvejskomplikationer så som nyresten, blod i urin og nedsat nyrefunktion (nephrocalcinosis) (Vit. D Expert Panel Meeting 2001; EVM, 2002, 2003). Vedvarende hyperkalkæmi resulterer i calcificering af blødt væv såsom 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 kan koncentrationen af calcium i plasma normaliseres i løbet af få dage (Mosekilde & Kassem, 2004).

Toksiske doser af D-vitamin

Indtag af D-vitamin fra kosten er relativt lavt og begrænses af de relativt få fødevarergrupper, der indeholder D-vitamin (fisk, kød, æg og mælk). Det er ikke muligt at indtage for meget D-vitamin fra de naturlige kostkilder (FAO/WHO, 2002). Det er heller ikke muligt at få for meget D-vitamin som følge af ophold i solen, idet længere tids solesponering medfører fotolyse af D-vitamin til inaktive komponenter (SCF, 2002). Hypervitaminose D og hyperkalkæmi er derfor kun set ved fejlberigelse af fødevarer, primært mælk, fejl dosering eller bevist forhøjet indtag af vitamintilskud eller ved behandling af særlige patientgrupper med D-vitamin. Toksiske effekter af D-vitamin i form af hyperkalkæmi ses normalt kun ved et ekstremt højt dagligt tilskud af D-vitamin, typisk over $100 \mu\text{g}$ (4000 IE) per dag for voksne (Hathcock, 1997; Vieth, 1999; SCF, 2002). Symptomer på hypervitaminose D kan forekomme ved varierende serum-25OHD koncentrationer, men ses oftest ved serum-25OHD-niveauer højere end $130\text{-}150 \text{ nmol/l}$ (*upper reference level*, SCF 2002). Disse niveauer er højere end de niveauer, der mistænkes for at bidrage med negative effekter i forbindelse med prostatakræft ($>75\text{-}80 \text{ nmol/l}$) (Ahn et al, 2008; Travis et al, 2009) og allergi og astma ($>75 \text{ nmol/l}$) (Gale et al, 2008).

Udsatte grupper

For individer med sygdomme som sarcoidose og andre granulomatøse sygdomme er det imidlertid betydelig lavere doser end $100 \mu\text{g}$ (4000 IE) per dag, der kan føre til hyperkalkæmi, idet vitamin D kan aktiveres til $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i granulomerne. Sarcoidose forekommer i Skandinavien med en incidens på $5\text{-}10/100.000/\text{år}$ med den højeste incidens i $20\text{-}30$ års alderen (Iversen, 2004). Dette svarer til $250\text{-}500$ nykonstaterede tilfælde årligt i Danmark. Ca. 7% af patienterne udvikler hyperkalkæmi, og 15% har hyperkalkuri. Endvidere kan visse medikamenter give øget følsomhed overfor D-vitamin (SCF, 2002). Andre faktorer, der prædisponerer individer for hypervitaminose D, er forhøjede calciumindtag og lave østrogenniveauer (EVM, 2002).

Flere studier tyder på, at børn og især nyfødte er mere sensitive overfor høje doser af D-vitamin end voksne. Det menes, at reguleringen af 1α -hydroxylase og den normale feedback mekanisme af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -niveauet på enzymer i nyrene 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 kontrol gruppe (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 doser af D-vitamin hver $3\text{-}5$. 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 25OHD-niveau (Markestad et al, 1987). Andre studier tyder på, at behandling

med høje doser af D-vitamin 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.

Akut toksicitet

Ældre mennesker med serum Ca-niveau < 2,75 mmol/l, der fik enkeltdoser på 7500 µg (300.000 IE) vitamin D₂ intramuskulært en gang om året i 4 år fik kun lettere forhøjede serum Ca-niveauer 2-3 måneder efter injektionen (Heikinheimo et al, 1992).

Halvtreds patienter med D-vitaminmangel fik en enkeltdosis på 15.000 µg (600.000 IE) vitamin D₃ intramuskulært og havde stort set uændret serum Ca-niveau (2,4 mmol/l) efter hhv. 4 og 12 måneder. To patienter udviklede mild hyperkalkæmi efter 12 måneder (Diamond et al, 2005).

Reproduktionstoksicitet

D-vitamin i doser 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 plasmaniveau af 25OHD, som sammen med 24,25(OH)₂D frit kan diffundere over moderkagen til fosteret. Sammenhængen mellem 1,25(OH)₂D-koncentrationen i moderen og i fosteret er kompleks og har vist modstridende resultater (Salle et al, 2000). Behandling af kvinder med høje doser 1,25(OH)₂D 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(OH)₂D 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 imidlertid ingen kontrollerede studier i gravide til at fastsætte en grænse for, hvornår skader kan opstå (Haynes, 1990).

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 af 25OHD, idet der er forskel på, hvor effektivt man optager D-vitamin, og dermed hvor høje serumværdier man opnår (Aloia et al, 2008). Desuden afhænger biotilgængeligheden bl.a. af den matrix, vitaminet gives i (fx fedt eller emulsion). Den laveste grænse for serumkoncentrationen af 25OHD, hvor der ikke burde optræde toksiske effekter, er ud fra litteraturen fastsat til 130-150 nmol/l (*upper reference level*, SCF, 2002). Selv om flere studier viser, at voksne kan indtage op til 100 µg (4000 IE) D-vitamin per dag, uden at overskride denne grænse (Tjellesen et al, 1986; Vieth et al, 2001; Vieth et al, 2004), er der indicier på, at særligt følsomme individer (ca. 5% af befolkningen) vil overskride denne serumkoncentration allerede ved indtag på 80-100 µg (3200-4000 IE) D-vitamin per dag (Stamp et al, 1977; SCF, 2002). En dosis på 100 µg (4000 IE) D-vitamin per dag 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 variation mellem individer, og den øvre sikre grænse for indtag (UL) er derfor fastsat til 50 µg (2000 IE) per dag for voksne inkl. gravide og ammende.

For nyfødte og børn op til 2 år har supplementering med 25 µg (1000 IE) D-vitamin per dag ikke givet hyperkalkæmi, men medført serum-25OHD-niveauer i nærheden af *upper reference level* (130-150 nmol/l). På baggrund af dette er UL for nyfødte og børn op til 2 år sat til 25 µg (1000 IE) D-vitamin per dag. Der findes ingen data for effekten af høje indtag blandt de 2-17-årige, men ud fra sikkerhedsprincippet, hvor der tages højde for en lavere kropsvægt blandt børn op til 10 år, er UL fastsat af SCF til 25 µg (1000 IE) per dag for de 2-10-årige og 50 µg (2000 IE) per dag for de 11-17-årige. De nordiske næringsstofanbefalinger (Nordic Nutrition Recommendations, 2004) følger denne anbefaling.

Konklusion

I Danmark anses 50 µg (2000 IE) D-vitamin per dag som den øvre sikre grænse for voksne inkl. gravide og ammende, mens et indtag på 25 µg (1000 IE) D-vitamin per dag er den øvre sikre grænse for børn op til og med 10 år. Berigelse af fødevarer med D-vitamin vil ramme alle individer, hvorfor et evt. berigelsesprogram bør tage hensyn til særligt følsomme grupper i befolkningen.

Diskussion

D-vitaminindtagelsen i Danmark er lavere end det anbefalede. Endvidere er D-vitaminstatus lav hos en del danskere, især hos ældre og hos personer med mørk hud. Både det optimale niveau i blodet og anbefalingen for indtag er dog størrelser, som kan – og bliver – diskuteret.

D-vitaminindtagelse og sygdomsforebyggelse

Det er veldokumenteret, at et kombineret D-vitamin- og kalciumtilskud kan øge knoglemineraltætheden samt nedsætte risikoen for fald og frakturer hos ældre. Der er set effekt ved et D-vitamin tilskud på 10 µg (400 IE) per dag i kombination med kalcium, mens et tilskud indeholdende 20 µg (800 IE) har større effekt. Effekten er større hos personer med initielt lav D-vitaminstatus, og effekten stiger med alderen. På baggrund af 7 større randomiserede studier inkluderende personer fra 47 år er det beregnet, at 213 personer skal behandles med D-vitamin tilskud i kombination med kalcium i 3 år for at forebygge én fraktur (Abrahamsen, 2010). Behandles kun personer over 70 år, skal 111 behandles i 3 år, for at forebygge én fraktur, mens det samme tal for personer med tidligere fraktur er 82.

Det er derimod uklart, om et D-vitamin tilskud uden samtidigt kalciumtilskud vil have effekt på fald og frakturer. I hovedparten af undersøgelserne (især angående fald/frakturer) er interventionen udført med kombineret kalcium + D-vitamin, mens kun få studier har givet D-vitamin alene. Et flertal af sidstnævnte studier har ikke vist effekt. Det er biologisk plausibelt, at effekten af D-vitamin afhænger af kalciumindtagelsen hos den undersøgte population, og at D-vitamin tilskud alene vil have effekt hos en population med høj kalciumindtagelse, som den generelle danske population har.

Effekten af D-vitamin på fald og frakturer er undersøgt på ældre. Da fraktur risikoen hos yngre er lav er det vanskeligt at udføre randomiserede studier der kan påvise effekt af D-vitamin og kalcium på denne gruppe. Vi kan derfor ikke forvente at få studier angående effekten af D-vitamin på fald og frakturer hos personer under 50 år, ligesom det ikke ligger lige for at få svar på, om et D-vitamin tilskud gennem hele livet vil føre til lavere risiko for frakturer senere i livet, eller om en øget D-vitaminindtagelse kun er af betydning hos ældre.

Udover ovennævnte er vores faktuelle viden om sammenhængen mellem sygdomsforekomst og D-vitaminindtagelsen beskeden, da der kun foreligger enkelte randomiserede, kontrollerede undersøgelser omhandlende andre sygdomme end frakturer, som har dokumenteret en mulig positiv effekt af D-vitamin. Observationelle undersøgelser kan ikke bruges til at konkludere, hvorvidt D-vitamin tilskud kan forebygge sygdomme, da der er mange mulige *confounders*; en høj D-vitaminstatus kan muligvis være relateret til en generel sund livsstil, som fx megen udendørs fysisk aktivitet. Undersøgelser, der på baggrund af geografiske forskelle og dermed forskelle i mulig soleksponering finder forskel i forekomst af sygdomme, er ofte blevet tilskrevet en effekt af D-vitamin. Men da der ikke er sammenhæng mellem breddegrad eller antal solskinstimer og D-vitaminstatus i en befolkning, og da der kan være mange andre forklaringer på en funden sammenhæng, kan denne type undersøgelser ikke bruges til at konkludere noget om D-vitamins mulige sammenhæng med en sygdom.

Vores viden må baseres på resultater fra randomiserede, kontrollerede undersøgelser. På denne baggrund må det konkluderes, at der mangler viden om sammenhængen mellem D-vitaminindtag og andre sygdomme end frakturer. Der er to randomiserede undersøgelser angående D-vitamin tilskuds kræftforebyggende effekt. Det største af disse viste ingen effekt af D-vitamin, det andet viste en signifikant nedsat kræft risiko af et D-vitamin tilskud i kombination med kalcium. Endvidere er der 4 randomiserede undersøgelser, som har set på D-vitamin tilskuds effekt på øvre luftvejsinfektioner og/eller influenza. I to af disse fandtes ingen effekt af D-vitamin, mens der i de to øvrige fandtes en nedsat risiko for henholdsvis øvre luftvejsinfektioner og influenza A (men ikke influenza B) blandt de, der fik D-vitamin tilskud. En enkelt randomiseret undersøgelse fandt ingen signifikant effekt på forekomst og dødelighed af hjertekarsygdomme. Indenfor de øvrige sygdomme er der ikke publiceret randomiserede undersøgelser. Fra andre typer undersøgelser er der nogle indikationer for en effekt af D-vitamin tilskud på diabetes, mens viden om sammenhængen mellem D-vitaminindtag og multipel sklerose og især astma-allergi endnu er sparsom.

I 2 meta-analyser af randomiserede, kontrollerede studier er effekten af tilskud med calcium og D-vitamin tillige undersøgt på den samlede mortalitet. En reanalyse af den ene metaanalyse viste ingen effekt, men overordnet ses en tendens til mindsket dødelighed som følge af tilskuddet i forhold til intet tilskud, tydende på en overordnet positiv effekt af et sådant tilskud.

Bør D-vitaminindtagelsen øges hos danskerne?

På grund af den lave D-vitaminindtagelse i den danske befolkning og den relativt lave D-vitaminstatus, ikke mindst i vinterhalvåret, må det anses for ønskeligt, at D-vitaminindtagelsen øges ihvertfald hos de grupper, der har lavest status. Hos ældre personer ved man, at et tilskud på 10-20 µg (400-800 IE) per dag vil nedsætte risikoen for frakturer. Hos yngre, raske personer er dokumentationen for en effekt af øget D-vitaminindtagelse svag.

På grund af den manglende dokumentation for en sammenhæng mellem D-vitaminindtagelse og sygdomsrisiko hos yngre, raske personer, er det vigtigt at se på, om der er en potentiel risiko forbundet med et evt. øget D-vitaminindtag.

I litteraturen er der ingen holdepunkter for en sundhedsmæssig risiko forbundet med en øgning i befolkningens indtag til det anbefalede niveau (7,5 µg (300 IE) for personer mellem 2 og 60 år). Spørgsmålet er, om der kan være problemer med at øge indtagelsen yderligere hos nogle individer. Et øget D-vitaminindtag hos personer, der i forvejen har en høj D-vitaminstatus, kan ikke udelukkes at være en risikofaktor for visse sygdomme, da der foreligger enkelte ikke-randomiserede, ikke-kontrollerede studier, som har vist mulige skadelige effekter af for meget D-vitamin, herunder en mulig øget risiko for visse kræfttyper. Således er der en mulig U-formet sammenhæng mellem D-vitaminstatus og udvikling af prostatakræft og brystkræft. Ligeledes er det usikkert, om et højt D-vitaminindtag kan øge risikoen for allergi eller astma. Tilskud med store doser D-vitamin kan derfor ikke tilrådes til raske. I denne sammenhæng kan en stor dosis defineres som en dosis højere end nogen population naturligt får.

Islændinge og eskimoer er blandt de få populationer på verdensplan, som har en naturlig høj indtagelse af D-vitamin. Indtaget af D-vitamin er hos islændinge estimeret til 16±10 µg (640±400 IE) per dag hos ældre og 10±9 µg (400±360 IE) per dag hos yngre (Gunnarsson et al, 2004). D-vitaminstatus var henholdsvis 50,8±19,7 nmol/l og 42,5±20 nmol/l i de to grupper. Disse værdier indeholder både sommer- og vinterværdier og nogle personer, som har taget D-vitamintilskud. D-vitaminstatus hos grønlandere på traditionel kost er ca. 40 nmol/l (Rejnmark et al, 2004).

Der er flere eksempler på, at et næringsstof (eller andet stof), som er tillagt en sygdomsforebyggende effekt ud fra tværsnitsundersøgelser og andre typer undersøgelser, som ikke er så højt i evidenshierarkiet, har vist sig ikke at kunne bevises, når det er blevet undersøgt i randomiserede interventionsundersøgelser. Et eksempel på dette er folsyres formodede beskyttende effekt over for hjerte-karsygdomme. Folsyre sænker koncentrationen af homocystein i blodet, og risikoen for hjerte-karsygdomme er højere hos personer med høj koncentration af homocystein i blodet. Man havde derfor en forventning om, at folsyretilskud ville nedsætte risikoen for hjerte-karsygdom. Da resultaterne fra de første randomiserede, kontrollerede undersøgelser forelå, viste det sig, at der ikke var nogen effekt. Samtidig er fundet en øget kræftisiko og øget mortalitet bl.a. hos hjertepatienter, som har taget folsyretilskud (Ebbing et al, 2009). Et andet eksempel på at resultatet af et randomiseret studium adskiller sig fra det, man ville forvente ud fra resultater af tværsnitsundersøgelser, er sammenhængen mellem β-caroten og kræft (Anonymous, 1994).

Der er som nævnt ingen studier, der har vist øget mortalitet, men derimod tendens til nedsat mortalitet, i interventionsundersøgelser, hvor D-vitamintilskud er givet. I disse studier har der typisk været givet 10 eller 20 µg (400 eller 800 IE) D-vitamin per dag i kombination med calcium.

Der er sæsonvariation i D-vitaminstatus, og mange danskere ligger under 50 nmol/l om vinteren/tidlig forår, mens kun en mindre del af den raske, ikke ældre del af befolkningen (bortset fra dem med mørk hud) ligger under 25 nmol/l i gennemsnit set over 1 år. En sæsonvariation ses hos alle nordeuropæere og andre, som ikke bor tæt ved ækvator, og det er uvist om det har nogen helbredsmæssig betydning at ligge under 25 nmol/l noget af året.

Bør kosten beriges med D-vitamin?

Ved en evt. berigelse med D-vitamin skal det sikres, at berigelsesniveauet ikke er så højt, at nogen personer får et indtag over den øvre tolerable grænse (UL). Beregninger foretaget på baggrund af data indsamlet i "Den nationale undersøgelse af danskernes kostvaner og fysiske aktivitet" fra 2003-2008 bygger på 4120 personer mellem 4 og 75 år viser, at ved en berigelse af mælk (0,38 µg/100 g) og brød (5 µg/100 g) vil ca. 85% af befolkningen få en D-vitaminindtagelse over det anbefalede indtag på 7,5 µg per dag, uden at nogen vil få et indtag over UL (Fødevarerinstitutionen, upublicerede data). En sådan berigelse vil løfte størstedelen af befolkningen op, så de får en D-vitaminstatus over 25 nmol/l hele året, og vil således kunne forhindre svær D-vitaminmangel og vil forebygge de egentlige D-vitaminmangelsygdomme som rakis og osteomalaci. Derimod er den nævnte mængde angiveligt af et så beskedent omfang, at den sandsynligvis kun vil have en lille effekt hvad angår muligheden for at reducere forekomsten af osteoporotiske frakturer i den danske befolkning.

Effekten af berigelse med D-vitamin på D-vitaminstatus (25OHD) har været undersøgt i Finland, som har national berigelse af mælk og margarine. Resultatet af undersøgelser fra Finland har været varierende: nogle har ikke fundet effekt af berigelsen, mens andre undersøgelser har fundet en signifikant øgning i 25OHD hos de undersøgte grupper. Stigningen i den gennemsnitlige D-vitaminindtagelse blev beregnet i 2 undersøgelser, i begge var den relativ beskedent: fra 2,1 til 4,5 µg (84 til 180 IE) per dag i den ene (Piirainen et al, 2007) og fra 4,0 til 5,4 µg (160 til 216 IE) per dag i den anden undersøgelse (Lehtonen-Veromaa et al, 2008). I sidstnævnte undersøgelse, som blev udført på teenagepiger, sås ingen ændring i D-vitaminstatus, mens status i den førstnævnte undersøgelse steg signifikant fra 54,7 til 64,9 nmol/l (børn gns. alder 4,2 år). Effekten af berigelsen vil selvfølgelig afhænge af indtaget af de berigede fødevarer. I et mindre studium, ligeledes fra Finland, blev deltagerne, som ikke tog D-vitamintilskud (n=51) delt ind i 4 grupper efter stigende mælkeindtagelse (Välimäki et al, 2007). Effekten af D-vitaminberigelsen steg signifikant med stigende mælkeindtagelse, mens der var en beskedent, men dog signifikant stigning i serum 25OHD fra 24,0 nmol/l (13,0-48,0) til 27,0 nmol/l (10,0-59,0) i hele gruppen fra før til efter berigelse. Indtaget af mælk og margarine er skævt fordelt i befolkningen, hvilket betyder, at en del af befolkningen slet ikke vil have gavn af berigelsen, hvis kun disse fødevarer beriges. Effekten af berigelse på frakturer, bone mass density (BMD) eller andre sygdomsparametre har ikke været undersøgt, men som nævnt vil effekten af berigelse af kosten op til et indtag på 7,5 µg sandsynligvis være for svag til at påvirke frakturforekomsten, om end der naturligvis bør iværksættes en monitorering heraf i relation til et evt. berigelsesprogram.

Ud fra viden fra Finland og fra beregninger foretaget på danske kostdata vurderes det at være mest hensigtsmæssigt ikke kun at berige mælk og margarine, men også at berige brød (Fødevarerinstitutionen, upublicerede data). Brød spises af de fleste danskere, og erfaringer fra jodberigelse af brød (og salt) viser, at denne berigelse har øget danskernes jodindtagelse meget bredt i befolkningen. Hvis berigelsen skal have den ønskede effekt, er det vigtigt, at berigelsen er målrettet, dvs. at det sikres at samtlige produkter inden for en eller flere udvalgte fødevarergrupper beriges. En tilfældig berigelse af nogle produkter vil ikke nå alle i risikogrupperne og dermed ikke have den ønskede effekt.

Inden en evt. berigelse igangsættes er det dog vigtigt, dels at sikre sig at berigelsen rent faktisk har en signifikant effekt på D-vitaminstatus, og dels at sikre sig at der findes basismålinger af danskernes D-vitaminstatus, så det er muligt at følge effekten af berigelsen. Der er igangsat et forsøg, som skal undersøge, hvorvidt en berigelse, som vil øge D-vitaminindtagelsen til de anbefalede 7,5 µg (300 IE) per dag, kan forhindre fald i D-vitaminstatus om vinteren eller nedsætte faldet signifikant i forhold til en kontrolgruppe. Hvis dette viser sig ikke at være tilfældet, er der grund til enten at vælge en anden dosis eller en anden strategi. En evt. berigelse i Danmark bør ikke igangsættes, før der foreligger resultater fra denne undersøgelse.

Der kan argumenteres både for og imod berigelse med D-vitamin. Ved en målrettet og dækkende berigelse vil forekomsten af svær D-vitaminmangel blive tæt på nul, og en sådan berigelse er den eneste måde at nå hele befolkningen på. Hvis der er en mulig risiko forbundet med en sådan berigelse, også hvis det kun er for en mindre gruppe af befolkningen, bør der derimod ikke beriges. Når man sikrer sig, at berigelsesniveauet ikke er højere, end at alle, uanset relativ høj indtagelse af de berigede fødevarer, vil have en indtagelse under UL, er risikoen for uønskede effekter kun teoretisk. UL er sat med en sikkerhedsmargen, således at et

indtag op til grænsen igennem længere tid ikke vil være skadeligt for nogen. Personer med en lav D-vitaminstatus vil normalt respondere mere på et øget indtag end personer med en høj D-vitaminstatus.

Sarkoidose er en kronisk betændelsessygdom. I Danmark opdages 25-50 nye tilfælde årligt, og hos 5-10% af disse har sygdommen et kronisk forløb med risiko for nedsat lungefunktion og anden organskade. Særligt disse patienter vil have et forhøjet kalciumindhold i blodet. For at undgå et forhøjet kalciumindhold i blodet er det vigtigt, at sarkoidosepatienter instrueres i at undgå solbadning og indtagelse af større tilskud med D-vitamin og kalcium. Risikoen for forhøjet kalciumindhold i blodet vurderes ikke at blive øget væsentligt ved en berigelse af kosten op til et totalt indtag på 7,5 µg per dag.

Tilskud med D-vitamin

En målrettet berigelse vil ikke være tilstrækkeligt for visse grupper af befolkningen for hvem risikoen for frakturer, fald eller muskelsvaghed er hyppigt forekommende. Til disse grupper bør anbefales D-vitamintilskud.

Et tilskud på 10 µg (400 IE) D-vitamin per dag i kombination med kalcium vil kunne nedsætte risikoen for fx hoftefrakturer hos personer over 65 år med op til 15%, mens et tilskud på 20 µg (800 IE) D-vitamin i kombination med kalcium kan forhindre op mod 25% af hoftefrakturer (Bischoff-Ferrari et al, 2005; Boonen et al, 2007; Freyschuss et al, 2007; Tang et al, 2007; Avenell et al, 2009; Bischoff-Ferrari et al, 2009c; Abrahamsen, 2010).

Problemet med at anbefale tilskud er, at det kræver en aktiv handling at følge rådet, og at det skal meldes ud til alle, samt at udmeldingen skal gentages regelmæssigt. Det er nu i over 5 år blevet anbefalet alle over 65 år (og alle med mørk hud) at tage et dagligt tilskud på 10 µg (400 IE) D-vitamin (eller 20 µg (800 IE) for de ældste). Effekten af den oplysning er der kun begrænset viden om. I en mindre undersøgelse fandtes i 2008 at 25% blandt personer over 65 år tog D-vitamintilskud. Endvidere vides fra "Randersundersøgelsen", hvor der blev tilbudt gratis D-vitamin- og kalciumtilskud, at kun ca. 50% tog imod dette tilbud. Generelt er der en tendens til, at dem der tager kosttilskud også er dem, der spiser sundest, og derfor har mindst behov for kosttilskud. Man ved også, at der er en social gradient i hvem, der følger anbefalinger om kosttilskud.

Sol

Soleksponering øger risikoen for hudkræft markant, men soleksponering er også en vigtig kilde til D-vitamin. Da der skal relativt lidt sol til at øge D-vitaminstatus kan man godt danne tilstrækkeligt D-vitamin via huden i sommerhalvåret også selv om man følger rådet om at undgå at huden bliver rød som følge af soleksponeringen.

Konklusion

Arbejdsgruppen blev nedsat med henblik på at gennemgå ny viden og vurdere, om der er behov for at justere/udvide de eksisterende D-vitaminanbefalinger. Siden den sidste danske udredning om D-vitamin fra 2004 er der publiceret mange undersøgelser omhandlende sammenhængen mellem D-vitamin-indtag/status og forebyggelse af sygdom. Heriblandt er publiceret en række randomiserede, kontrollerede undersøgelser inden for frakturområdet, men der foreligger kun få randomiserede undersøgelser inden for de øvrige sygdomsområder. Der er således kommet bedre dokumentation for, at et tilskud med D-vitamin i kombination med kalcium kan nedsætte risikoen for frakturer og fald hos ældre, mens der mangler studier, som kan dokumentere en sammenhæng mellem D-vitaminindtag og forebyggelse af andre sygdomme.

På baggrund af den eksisterende viden tilrådes befolkningen en livsstil, der kan medvirke til at forebygge D-vitaminmangel. Det anbefales at spise 200-300 g fisk om ugen samt få soleksponering i 5-30 minutter nogle gange om ugen i sommerhalvåret. En sådan livsstil vil forebygge symptomgivende D-vitaminmangel. Det skal i denne forbindelse pointeres, at solbestrålingen aldrig bør være af så lang varighed, at den fører til rødme af huden, da det øger risikoen for hudkræft.

Arbejdsgruppen har diskuteret fordele og ulemper ved D-vitaminberigelse af kosten. Der er ikke i litteraturen solid dokumentation for, at raske danskere generelt vil have en sundhedsmæssig gevinst af en øget D-vitaminindtagelse. Formålet med en eventuel D-vitaminberigelse vil være at forebygge svær D-vitaminmangel ved at løfte hele befolkningens indtag svarende til det anbefalede indtag. Endvidere vil berigelse have en positiv effekt hos de risikogrupper, der af den ene eller anden grund ikke følger anbefalingen om D-vitamintilskud. Der vil endvidere ikke være risiko ved en D-vitaminberigelse på et niveau, så øvre sikre grænse for D-vitamin ikke overskrides. En væsentlig forudsætning for, at en berigelse vil have effekt er, at den dækker samtlige produkter inden for en eller flere fødevarergrupper (fx brød og evt. mælk), således at det ikke kræver et bevidst tilvalg fra forbrugerens side at få de berigede produkter. Efter en samlet vurdering anbefaler arbejdsgruppen D-vitaminberigelse af kosten. Inden et berigelsesprogram sættes i værk, mener arbejdsgruppen, at det er en forudsætning, dels at det bliver undersøgt om et sådan program har den ønskede effekt på D-vitaminstatus, dels at der sikres mulighed for at følge effekten af berigelsen. Dette kan sikres ved et monitoreringsprogram.

Raske danskere vil normalt ikke have behov for kosttilskud med D-vitamin. For nogle grupper bør dog anbefales et D-vitamintilskud. Personer, som får meget lidt soleksponering af huden enten på grund af meget lidt ophold udendørs eller på grund af tildækkende påklædning (altid lange bukser el.lign og lange ærmer) og personer med mørk hud, bør anbefales et D-vitamintilskud på 10 µg (400 IE) per dag. Arbejdsgruppen har ikke diskuteret anbefalinger til små børn og gravide, men Sundhedsstyrelsen anbefaler, at børn op til 2 år samt gravide får et dagligt D-vitamintilskud på 10 µg (400 IE). Hos personer, der ikke dagligt drikker mælk eller spiser mejeriprodukter, bør D-vitamintilskuddet kombineres med kalciumtilskud.

Personer over 70 år, personer med øget risiko for osteoporose samt personer på plejehjem bør anbefales 20 µg (800 IE) D-vitamin per dag i kombination med 800-1000 mg kalcium med henblik på forebyggelse af fald og frakturer.

Dokumentationen for et D-vitamintilskud til alle over 70 år er god. Arbejdsgruppen diskuterede anbefaling af D-vitamintilskud til personer under 70 år. Der kan argumenteres både for og imod: D-vitaminmangel fører til øget biskjoldbruskkirtelfunktion med øget knogleomsætning og tab af knoglevæv. Dette kan medvirke til en øget risiko for brud som følge af knogleskørhed, der ses allerede fra 50 års alderen. Et flertal af arbejdsgruppens medlemmer vurderer, at den nuværende anbefaling af D-vitamintilskud på 10 µg (400 IE) pr. dag til alle over 65 år bør ændres til at omfatte alle fra 60 år. De Nordiske Næringsstofanbefalinger anbefaler, at alle over 60 år har et samlet D-vitamin indtag på 10 µg (400 IE) om dagen, så med den aldersgrænse er der god overensstemmelse mellem anbefalingerne. Et mindretal af arbejdsgruppens medlemmer mener ikke, at der bør anbefales D-vitamintilskud til raske (udover de tidligere nævnte grupper) før 70 års alderen. Denne vurdering baseres på, at der i den tilgængelige litteratur ikke er dokumentation for, at et tilskud på 10 µg D-vitamin dagligt til raske danskere mellem 60 og 70 år vil nedsætte forekomsten af frakturer eller have andre fordelagtige sundhedsmæssige effekter. Ydermere vurderes at eventuelle

uønskede effekter af høje D-vitamniveauer ikke kan udelukkes ud fra den tilgængelige litteratur. Ud fra et forsigtighedsprincip, vurderer mindretallet, at anbefaling om tilskud til denne store, og overvejende raske, befolkningsgruppe bør afvente stærkere evidens både i forhold til påvisning af fordelagtige effekter og afvisning af evt. sikkerhedsproblemer.

Der mangler fortsat meget viden inden for D-vitaminområdet, og arbejdsgruppen opfordrer til, at der igangsættes randomiserede kontrollerede undersøgelser, som kan bidrage til at afklare, om der er en kausal sammenhæng mellem D-vitaminindtag og risiko for sygdom. Hvis målrettet D-vitaminberigelse indføres, bør det endvidere vurderes, om anbefalingerne om tilskud skal justeres.

Referencer

- Abrahamsen B, Masud T, Avenell A, Anderson F, Meyer HE, Cooper C et al. Vitamin D given with calcium reduces mortality: Patient level analysis of 28,700 patients from five European vitamin D fracture prevention trials (abstract). *J Bone Miner Res* 2009;24 (Suppl 1).
- Abrahamsen B, on behalf on the DIPART Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463 doi:10.1136/bmj/b5463.
- Acheson E D, Barach C A, Wright F M. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960;35:132-47.
- Adams JS. Vitamin D as a defensin. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:344-6.
- Adorini L. Intervention in autoimmunity: The potential of vitamin D receptor agonists. *Cellular Immunology* 2005;233:115-24.
- Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum Immunol* 2009;70:345-52.
- Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, Uppal M, Khanal S. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res* 2009;153:11-6.
- Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N, Horst RL, Hollis BW, Huang W-Y, Shikany JM, Hayes RB. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:796-804.
- Aloia JF, Li-Ng M. Epidemic Influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095-8.
- Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1952-8.
- Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Chabros E, Charzewska J, Flynn A, Jakobsen J, Kärkkäinen M, Kiely M, Lamberg-Alaardt C, Moreiras O, Natri AM, O'Brien M, Rogalska-Niedzwiedz M, Ovesen L. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:533-41.
- Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Jakobsen J, Lamberg-Alaardt C, Ovesen L. Pakistani immigrant children and adults in Denmark have severely low vitamin D status. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:625-34.
- Annweiler C, Schott-Petelaz AM, Berrut G, Kressig RW, Bridenbaugh S, Herrmann FR, Beauchet O. Vitamin D deficiency-related quadriceps weakness: results of the Epidemiologie De l'Osteoporose cohort. *J Am Geriatr Soc* 2009a;57:368-9.
- Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, Fantino B, Bonnefoy M, Herrmann FR, Schott AM. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 2009b;13:90-5.
- Anonymous. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
- Anonymous. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetolog* 1999;42:51-4.

- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ Is Much Less Effective than Vitamin D₃ in Humans. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2004;89:5387-91.
- Arpadi SM, McMahon D, Abrams EJ, Bamji M, Purswani M, Engelson ES, Horlick M, Shane E. Effect of bimonthly supplementation with oral cholecalciferol on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in HIV positive children and adolescents *Pediatrics* 2009;123:e121-6.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D Supplementation and Total Mortality: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
- Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, Macpherson GC. Vitamin D supplementation to prevent infections: a substudy of a randomised placebo-controlled study in older people (RECORD trial). *Age Ageing* 2007;36:574-7.
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.
- Back O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009;89:28-32.
- Baczynski R, Massry SG, Magott M, el Belbessi S, Kohan R, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. *Kidney Int* 1985;28:722-7.
- Ballah AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and introduction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1308-10.
- Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344-7.
- Bellido T, Boland R. Effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ on phosphate accumulation by myoblasts. *Horm Metab Res* 1991;23:113-6.
- Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009;94:26-34.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, Ehram R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, Tyndall A, Theiler R. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:54-8.
- 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;59 Suppl 1:39-41.
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, Dick W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19-24.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004a;19:265-69.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥60 y. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004b;80:752-8.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *The American Journal of Medicine* 2004c;116:634-9.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.

Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of Cholecalciferol Plus Calcium on Falling in Ambulatory Older Men and Women: A 3-Year Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2006;166:424-30.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009a;339:b3692.

Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC. Dietary Calcium and Serum 25-Hydroxyvitamin D Status in Relation to BMD Among U.S. Adults. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009b;24:935-42.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kile DP, Henschkowski J. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2009c;169:551-61.

Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128:3792-8.

Bogh MKB, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production depends on ultraviolet-B dose but not on UV-intensity. A randomized controlled trial. *Exp Dermatol* 2010.

Bogh MKB, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Interdependence between body surface area and UVB dose in vitamin D production: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2010.

Bogh MKB, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D Production after UVB Exposure Depends on Baseline Vitamin D and Total Cholesterol but Not on Skin Pigmentation. *J Invest Dermatol* 2010;130:546-53.

Boland R. Role of Vitamin D in Skeletal Muscle Function. *Endocr Rev* 1986;7:434-48.

Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.

Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D₃ on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:258-61.

Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995;38:1239-45.

Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J Cell Biochem* 2003;88:332-9.

Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, Litonjua AA. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-71.

Brinkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Hansen KE, DeLuca HF, Drezner MK. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: A call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3152-7.

Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9.

- 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:S97-103.
- Brown J, Nunez S, Russell M, Spurney C. Hypocalcemic rickets and dilated cardiomyopathy: case reports and review of literature. *Pediatr Cardiol* 2009;30:818-23.
- Camargo CA, Jr., Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.
- Campbell AJ, Reinken J, Allan BC, Martinez GS. Falls in old age: a study of frequency and related clinical factors. *Age Ageing* 1981;10:264-70.
- Cannel JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40.
- Canning MO, Grotenhuis K, de Wit H, Ruw Hof C, Drexhage HA. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur J Endocrinol* 2001;145:351-7.
- Cantorna M T, Hayes C E, DeLuca H F. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:7861-4.
- Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008;29:369-75.
- Carter GD, Jones JC. Use of a common standard improves the performance of liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods for serum 25-hydroxyvitamin D. *Ann Clin Biochem* 2009;46:79-81.
- Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, Hoffmann AR, Shikany JM, Barrett-Connor E, Orwoll E, for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25 HydroxyVitamin D and the Risk of Hip and Non-spine Fractures in Older Men. *J Bone Miner Res* 2009 Sept. 23 [Epub ahead of print].
- Cavalier E, Rozet E, Gadiisseur R, Carlisi A, Monge M, Chapelle J-P, Hubert P, Souberbielle J-C, Delanaye P. Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut offs. *Osteoporos Int* 2009;DOI 10.1007/s00198-009-1052-5.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmans PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2.
- Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002;13:257-64.
- Chen H, McCoy LF, Schleicher RL, Pfeiffer CM. Measurement of 25-hydroxyvitamin D₃ (25OHD₃) and 25-hydroxyvitamin D₂ (25OHD₂) in human serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its comparison to a radioimmunoassay method. *Clin Chim Acta* 2008;391:6-12.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and {beta} cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.

Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, Rossouw J, Lane D, O'Sullivan MJ, Yasmeen S, Hiatt RA, Shikany JM, Viitolins M, Khandekar J, Hubbell A. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1581-91.

Chung M, Balk EM, Brendal M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos TA. Vitamin D and calcium: A systemic review of health outcomes. AHRQ Publication No. 09-E015. www.ahrq.gov.

CIE. Commission Internationale de l'Eclairage, 174. Action spectrum for the production of previtamin D₃ in human skin. Technical Report CIE 2006;125:1-12.

Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008;25:678-84.

Cordless D, Dawson E, Fraser F, Ellis M, Evans SJ, Perry JD, Reisner C, Silver CP, Beer M, Boucher BJ, Cohen RD. Do vitamin D supplements improve the physical capabilities of elderly hospital patients? *Age Ageing* 1985;14:76-84.

Dahlquist G, Mustonen L. Childhood onset diabetes--time trends and climatological factors. *Int J Epidemiol* 1994;23:1234-41.

Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variance in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:410-5.

Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune Modulatory Treatment of Trinitrobenzene Sulfonic Acid Colitis with Calcitriol Is Associated with a Change of a T Helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and Regulatory T Cell Profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:23-33.

Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115:505-12.

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;337:670-6.

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;72:745-50.

Dawson-Hughes B, Heaney R, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.

de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31:701-7.

De Boland AR, Gallego S, Boland R. Effects of vitamin D-3 on phosphate and calcium transport across and composition of skeletal muscle plasma cell membranes. *Biochim Biophys Acta* 1983;733:264-73.

Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853-9.

Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SHD, Swift CG, Allain TJ. Neuromuscular and Psychomotor Function in Elderly Subjects Who Fall and the Relationship With Vitamin D Status. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002;17:891-7.

Dhesi JK, Jackson SHD, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, Allain TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004;33:589-95.

Diamond TH, HO KW, Rohl PG, Merkin M. Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. *Med J Aust* 2005;183:10-2.

Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, and Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer* 2008;122:1690-4.

Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9.

Douglas S, McSparran B, Smail P. Seasonality of presentation of type I diabetes mellitus in children. *Scott Med J* 1999;44:41-6.

Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-28.

Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, Njølstad I, Refsum H, Nilsen DW, Tverdal A, Meyer K, Vollset SE. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302:2119-26.

Ebers G C. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:268-77.

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.

Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:875-82.

EVM. Expert group on vitamins and minerals. Review of vitamin D. 2002.

EVM. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals. Risk Assessment Vitamin D. 2003.

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

Fisher A, Goh S, Srikusalanukul W, Davis M. Elevated Serum PTH Is Independently Associated with Poor Outcomes in Older Patients with Hip Fracture and Vitamin D Inadequacy. *Calcified Tissue International* 2009;85:301-9.

Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:77-83.

Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, Nowson CA, Thomas J, Lowndes C, Hopper JL, Wark JD. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1881-8.

Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Medical Hypotheses* 2009;72:314-21.

Fournier C, Gepner P, Sadouk M, Charreire J. In vivo beneficial effects of cyclosporin A and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;54:53-63.

Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D and Bone Mineral Density in Ambulatory Women Living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporosis International* 2001;12:24-7.

Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective Study of Serum Vitamin D and Cancer Mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1594-602.

Freyschuss B, Ljunggren O, Saaf M, Mellstrom D, Avenell A. Calcium and vitamin D for prevention of osteoporotic fractures. *The Lancet* 2007;370:2098-9.

- Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, Godfrey M, Cooper C. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68-77.
- Gallagher JC, Kinyamu HK, Fowler SE, Dawson-Hughes B, Dalsky GP, Sherman SS. Calcitropic hormones and bone markers in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998;13:475-82.
- Garcia D, Angel B, Carrasco E, Albala C, Santos JL, Perez-Bravo F. VDR polymorphisms influence the immune response in type 1 diabetic children from Santiago, Chile. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:134-40.
- Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, and Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989;2:1176-8.
- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub2.
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr.. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infections in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009a;169(4):384-90.
- Ginde AA, Scragg R, Schwartz, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009b;57:1595-603.
- Giovannucci E. Can Vitamin D Reduce Total Mortality? *Arch Intern Med* 2007;167:1709-10.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective Study of Predictors of Vitamin D Status and Cancer Incidence and Mortality in Men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:451-9.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
- Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overberg L, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004;47:451-62.
- Glendenning P, Taranto M, Noble JM, Musk AA, Hammond C, Goldswain PR, Fraser WD, Vasikaran SD. Current assays overestimate 25-hydroxyvitamin D₃ and underestimate 25-hydroxyvitamin D₂ compared with HPLC: need for assay-specific decision limits and metabolite-specific assays. *Ann Clin Biochem* 2006;43:23-30.
- Glerup H, Eriksen EF. Acroparaesthesia-a typical finding in vitamin D deficiency. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:482.
- 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 Int Med* 2000a;247:260-8.
- 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* 2000b;66:419-24.
- Glerup H, Rytter L, Mortensen L, Nathan E. Vitamin D deficiency among immigrant children in Denmark. *Eur J Pediatr* 2004;163:272-3.
- Gombart AF. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005;19:1067-77.

- Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol* 2009;4:1151-65.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic Effects of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3757-63.
- Gorham ED, Barrett-Connor E, Highfill-McRoy RM, Mohr SB, Garland CF, Garland FC, Ricordi C. Incidence of insulin-requiring diabetes in the US military. *Diabetologia* 2009;52:2087-91.
- Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143:1129-36.
- Grant WB: Variations in vitamin D production could possibly explain the seasonality of childhood respiratory infection in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J*, 2008;27:853.
- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Togerson DJ, Wallace WA. Oral vitamin D₃ and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
- Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetolog* 2001;44 Suppl 3:B3-8.
- Guillemant J, Taupin P, Le HT, Taright N, Allemandou A, Pérès G, Guillemant S. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporosis International* 1999;10:222-5.
- Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Halldórsdóttir E, Sigurdsson G. Vitamin D homeostatis amongst adult Icelandic population. *Laeknabladid* 2004;90:29-36.
- Gwinup G, Randazzo G, Elias A: The influence of vitamin D intake on serum calcium in tuberculosis. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1981;97:114-7.
- Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H, Choucair M, Arabi A, Vieth R. Effect of Vitamin D Replacement on Musculoskeletal Parameters in School Children: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2006;91:405-12.
- Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D Decreases Respiratory Syncytial Virus Induction of NF- κ B-Linked Chemokines and Cytokines in Airway Epithelium While Maintaining the Antiviral State. *J Immunol* 2010;184:965-74.
- Hanwell H, Vieth R, Bar-Or A, Sadovnick D, Arnold D, Banwell B. Serum 25-hydroxyvitamin D status as a determinant of multiple sclerosis outcome following an initial demyelinating event in children. *Mult.Scler* 2008;14,S6.
- Harris SS, Soteriades E, Dawson-Hughes B. Secondary Hyperparathyroidism and Bone Turnover in Elderly Blacks and Whites. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2001;86:3801-4.
- Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004;33:45-51.
- Hathcock JN. Vitamin D. In: Hathcock JN (ed). *Vitamin Mineral Safety*. Council for responsible Nutrition, Washington DC, 1997,28-30.
- Haynes Jr. Agents affecting calcification: Calcium, parathyroid hormone, calcitonin, vitamin D and other compounds. In: Goodman, Gilman A, Rall TW, Niew AS, Taylor P (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics*. 8th Edition, Pergamon Press, N.Y., 1990, 1496-1522.

- 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 Tissue Int* 1992;51:105-10.
- Hewison M. Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:485-90.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, Johnson MA, Schwartz GG, Kritchevsky SB. Association Between Vitamin D Status and Physical Performance: The InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:440-6.
- Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
- Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, Järvelinb M-R. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1037:84-95.
- Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors1-3. *Am J Clin Nutr* 2007;85:860-8.
- Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64:613-20.
- IARC Expert Report No 55. Solar and ultraviolet radiation. 1992.
- IARC. The International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The Association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2006;120:1116-22.
- IARC/WHO. Vitamin D and Cancer. 2008.
- Isaia G, Giorgino R, Adami S. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Female Type 2 Diabetic Population. *Diabet Care* 2001;24:1496.
- Islam MZ, Shamim AA, Viljakainen HT, Akhtaruzzaman M, Jehan AH, Khan HU, Al Arif FA, Lamberg-Allardt C. Effect of vitamin D, calcium and multiple micronutrient supplementation on vitamin D and bone status in Bangladeshi premenopausal garment factory workers with hypovitaminosis D: a double-blinded, randomised, placebo-controlled 1-year intervention. *Br J Nutr* 2010;First View:1-7.
- Iversen M, Sarcoidose I, Hansen NE, Haunsø S, Schafalitzky de Muckadell (eds). *Medicinsk kompendium, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk, København* 2004;1384-8.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Tamsen Bassford, Beresford SAA, Black HR, Blanchette P, Bonds DE, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, KullerLH, Langer RD, Lasser NL, Limacher MC, Ludlam S, Manson JE, Margolis KL, McGowan J, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Sarto GE, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Whitlock E, Anderson GL, Assaf AR, Barad D. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
- Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D₃) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM* 2007;100:185-92.

- Jakobsen J, Bysted A, Andersen R, Bennett T, Brot C, Bügel S, Cashman KD, Denk E, Harrington M, Teucher B, Walczyk T, Ovesen L. Vitamin D status assessed by a validated HPLC method: within and between variation in subjects supplemented with vitamin D₃. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:190-7.
- Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y, Hansen JB, Grimnes G. No significant effect on bone mineral density by high doses of vitamin D₃ given to overweight subjects for one year. *Nutr J* 2010;9:1.
- Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, Walker LSK, Lammas DA, Raza K, Sansom DM. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009;183:5458-67.
- Jenab M, Salvini S, van Gils CH, Brustad M, Shakya-Shrestha S, Buijsse B, Verhagen H, Touvier M, Biessy C, Wallström P, Bouckaert K, Lund E, Waaseth M, Roswall N, Joensen AM, Linseisen J, Boeing H, Vasilopoulou E, Dilis V, Sieris S, Sacerdote C, Ferrari P, Manjer J, Nilsson S, Welch AA, Travis R, Boutron-Ruault MC, Niravong M, Bueno-de-Mesquita HB, van der Schouw YT, Tormo MJ, Barricarte A, Riboli E, Bingham S, Sliman N. Dietary intakes of retinol, [beta]-carotene, vitamin D and vitamin E in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:150-78.
- Jongen MJ, Van Ginkel FC, van der Vijgh WJ, Kuiper S, Netelenbos JC, Lips P. An International comparison of vitamin D metabolite measurements. *Clin Chem* 1984;30:399-403.
- Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr* 2009;48:349-54.
- Kampman M T, Wilsgaard T, Mellgren S I. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 2007;254:471-7.
- Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009;205:255-60.
- Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Bureson JA. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1762-7.
- Khajavi A, Amirhakimi GH. The rachitic lung: pulmonary findings in 30 infants and children with malnutritional rickets. *Clin Pediatr (Phila)* 1977;16:36-8.
- Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *BMJ* 1992;305:273-7.
- Kilkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M, Impivaara O, Reunanen A. Vitamin D Status and the Risk of Cardiovascular Disease Death. *American Journal of Epidemiology* 2009;170:1032-9.
- Kimball SM, Vieth R. A comparison of automated methods for the quantitation of serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Clin Biochem* 2007;40:1305-10.
- Kimlin M, Harrison S, Norwak M, Moore M, Brodie A, Lang C. Does a high UV environment ensure adequate vitamin D status? *J Photochem Photobiol B* 2007;89:139-47.
- Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, Rissanen H, Montonen J, Reunanen A. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008;19:666-71.
- Krishnan A, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R19-38.

- Krishnan AV, Swami S, Peng L, Wang J, Moreno J, Feldman D. Tissue-Selective Regulation of Aromatase Expression by Calcitriol: Implications for Breast Cancer Therapy. *Endocrinology* 2010;151:32-42.
- Kuchuk NO, Pluijm SMF, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of Serum 25-Hydroxyvitamin D to Bone Mineral Density and Serum Parathyroid Hormone and Markers of Bone Turnover in Older Persons. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009;94:1244-50.
- Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: Gearing the journey to cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 2007;659:15-30.
- Kurtzke J F. On the fine structure of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1967;43:257-82.
- LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, Gass M, Johnson KC, Ko M, Larson J, Manson JE, Stefanick ML, Wactawski-Wende J. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D Randomized Controlled Trial. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2009;64:559-67.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, and Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
- Larsen ER. Fall and fractures among elderly community residents: Risk factors and prevention. Ph.D thesis. Faculty of Health Sciences, University of Aarhus, Denmark, 2002.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents severe falls in elderly community-dwelling women: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17:125-32.
- Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 2003;51:291-9.
- Law M, Withers H, Morris J, Anderson F. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing* 2006;35:482-6.
- 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-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1446-53.
- Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Leino A, Heinonen OJ, Rautava E, Viikari J. Prospective study on food fortification with vitamin D among adolescent females in Finland: minor effects. *Br J Nutr* 2008;100:418-23.
- Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87:1103-7.
- Lensmeyer GL, Wiebe DA, Brinkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem* 2006;52:1120-6.
- Leventis P, Kiely PDW. The tolerability and biochemical effects of high-dose bolus vitamin D₂ and D₃ supplementation in patients with vitamin D insufficiency. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2009;38:149-53.

- Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, Wang X, Zhou Z. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D₃ on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:411-6.
- Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cubha BA, Yeh J, Berbari N. A randomised controlled trial of vitamin D₃ supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections *Epidemiol Infect* 2009;137:1396-404.
- Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sørensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alfacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Res* 1989;11:141-7
- Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Secular trends of allergic asthma in Danish adults. The Copenhagen Allergy Study. *Respir Med* 2001;95:258-64.
- Linneberg A, Gislum M, Johansen N, Husemoen LL, Jorgensen T. Temporal trends of aeroallergen sensitization over twenty-five years. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1137-42.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-6.
- Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HAP, Holick MF. An International Comparison of Serum 25-Hydroxyvitamin D Measurements. *Osteoporos Int* 1999; 9:394-7.
- Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:202-7.
- Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1031-5.
- Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekblom-Schnell A, Eriksson JW, Gudbjörnsdóttir S, Nyström L, Östman J, Sundkvist G. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006;49:2847-52.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
- Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007;179:2060-3.
- Ljunghall S, Lind L, Lithell H, Skarfors E, Selinus I, Sørensen OH, Wide L. Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-aged men with impaired glucose tolerance – a prospective randomized double-blind study. *Acta Med Scand* 1987;222:361-7.
- Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Miner Res* 2008;23:143-50.
- Lopez ER, Regulla K, Pani MA, Krause M, Usadel KH, Badenhop K. CYP27B1 polymorphisms variants are associated with type 1 diabetes mellitus in Germans. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:155-7.
- Lund B, Sørensen OH. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in serum and its relation to sunshine, age and vitamin D intake in the Danish population. *Scand J Clin Lab Invest* 1979;39:23-30.

Lyons R, Johansen A, Brophy S, Newcombe R, Phillips C, Lervy B, Evans R, Wareham K, Stone MD. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporosis International* 2007;18:811-8.

Mahon B D, Gordon S A, Cruz J, Cosman F, Cantorna M T. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003;134:128-32.

Marcinkowska E. A run for a membrane vitamin D receptor. *Biol Signals Recept* 2001;10:341-9.

Markestad T, Hesse V, Siebenhunner M, Jahreis G, Aksnes L, Plenert W, Aarskog D. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolisms, calcium, and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1987;46:652-8.

Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. *Arch Dermatol* 1995;131:415-21.

Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007a;103:793-8.

Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, Newton SM, Kampmann B, Hall BM, Packe GE, Davidson RN, Eldridge SM, Maunsell ZJ, Rainbow SJ, Berry JL. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. : *Am J Respir Crit Care Med* 2007b;176:208-13.

Martinez ME, del Campo MT, Sanchez-Cabezudo MJ, Garcia JA, Sanchez Calvin MT, Torrijos A, Coya J, Munuera L. Relations between calcidiol serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density. *Calcif Tissue Int* 1994;55:253-6.

Marx SJ, Swart EG, Hamstra AJ, DeLucca HF. Normal intrauterine development of the fetus of a woman receiving extraordinarily high doses of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1138-42.

Mathieu C, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:261-6.

Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 1994;37:552-8.

Mathieu C, van EE, Decallonne B, Guilletti A, Gysemans C, Bouillon R, Overbergh L. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:449-52.

Mathieu C, Gysemans C, Guilletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57.

Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-8.

McKenzie RL, Liley JB, Björn LO. UV Radiation: Balancing risks and benefits. *Photochem Photobiol* 2009;85:88-98.

Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008a;28:1179-85.

Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008b;168:1629-37.

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. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002;17:709-15.

- Misselwitz J, Hesse V, Markstad T. Nephrocalcinosis, hypercalciuria and elevated serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in children. Possible link to vitamin D toxicity. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:637-43.
- Mohr S, Garland C, Gorham E, Garland F. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetolog* 2008;51:1391-8.
- Morcos MM, Gahr AA, Samuel S, Kamel M, el Baz M, el Beshry M, Michail RR. Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Boll Chim Farm*, 1998;137:157-64.
- Mosekilde L, Kassem M. Calciummetabolisk sygdomme og forstyrrelser i fosfat- og magnesiumstofskiftet. I: Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Mucaell (eds). *Medicinsk Kompendium*, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 2004, 2345.
- Munger K L, Zhang S M, O'Reilly E, Hernan M A, Olek M J, Willett W C, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5.
- Munger K L, Levin L I, Hollis B W, Howard N S, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
- Myhr K M. Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;286:104-8.
- Müller K, Haahr PM, Diamant M, Rieneck K, Kharazmi A, Bendtzen K. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine* 1992;4:506-12.
- Mølgaard C, Larnkjær A, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Michaelsen KH. Does vitamin D supplementation of healthy Danish caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? *Bone*, 2010;46:432-9.
- Møller UK, Ramlau-Hansen CH, Rejnmark L, Heickendorff L, Henriksen TB, Mosekilde L. Postpartum vitamin D insufficiency and secondary hyperparathyroidism in healthy Danish women. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1214-21.
- Namgung R, Mimouni F, Campaigne BN, Ho ML, Tsang RC. Low bone mineral content in summer-born compared with winter-born infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:285-8.
- Namgung R, Tsang RC, Specker BL, Sierra RI, Ho ML. Low bone mineral content and high serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D in summer- versus winter-born newborn infants: an early fetal effect? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:220-7.
- Nemere I, Zhou LX, Norman AW. Nontranscriptional effects of steroid hormones. *Receptor* 1993;3:277-91.
- Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, Chan M, Leake S, Karpavicius B, Haynes S, Kukulizch K, Whitaker L, Jackson S, Gerry E, Nolan C, Bertram C, Marsden J, Elder DE, Barrett JH, Beshop DT. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5439-44.
- Nielsen T R, Pedersen M, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H. Correlations between Epstein-Barr virus antibody levels and risk factors for multiple sclerosis in healthy individuals. *Mult Scler* 2007a;13:420-3.
- Nielsen T R, Rostgaard K, Nielsen N M, Koch-Henriksen N, Haahr S, Sorensen P S, Hjalgrim H. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 2007b;64:72-5.
- Nielsen T, Rostgaard K, Askling J, Steffensen R, Oturai A, Jersild C, Koch-Henriksen N, Sorensen P, Hjalgrim H. Effects of infectious mononucleosis and HLA-DRB1*15 in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:431-6.
- 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;44:1687-92.

NNR, Nordic Nutrition Recommendations 2004. 4th edition. Nord 2004:13. Nordic Council of Ministers, Copenhagen 2004.

Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823-5.

Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol* 2009;161:732-6.

Norval M, Björn LO, de Gruijl FR. Is the action spectrum for the UV-induced production of previtamin D₃ in human skin correct? *Photochem Photobiol Sci* 2010;9:11-7.

Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculosis lesions. *Acta Med Indones* 2006;38:3-5.

Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, Proctor BM, Petty M, Chen Z, Schechtman KB, Bernal-Mizrachi L, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009;120:687-98.

Ono M. Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. *Cancer Sci* 2008;99:1501-6.

Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJ, Popp-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 Miner Res* 1995a;10:1177-84.

Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1995b;80:1052-8.

Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1083-7.

Ostergard M, Madsen AL, Michaelsen KF, Molgaard C. Vitamin D status in Danish 9-month-old children. *Bone* 2009;45:S108.

Ozgoçmen S, Bulut S, İlhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005;23:309-13.

Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185-97.

Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, Johnston CC. Effect of Calcium or 25OH Vitamin D₃ Dietary Supplementation on Bone Loss at the Hip in Men and Women over the Age of 60. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2000;85:3011-9.

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

Pedersen AN, Fagt S, Groth MV, Christensen T, Biloft-Jensen A, Matthiessen J, Andersen NL, Kørup K, Hartkopp H, Ygil KH, Hinch H-J, Saxholt E, Trolle E. Danskernes kostvaner 2003-2008. DTU Fødevareinstituttet 2010, Søborg.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-8.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.

- Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis International* 2009;20:315-22.
- Piirainen T, Laitinen K, Isolauri E. Impact of national fortification of fluid milks and margarines with vitamin D on dietary intake and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in 4-year-old children. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:123-8.
- Pilz S, Mätz W, Wellnitz B, Seelhorst u, Fahrietner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-35.
- Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB, van Dam RM, Dekker JM. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:666-72.
- Pitocco D, Crino A, Di SE, Stasio ED, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, Anguissola GB, Visalli N, Suraci C, Matteoli MC, Patera IP, Cavallo MG, Bizzarri C, Pozzilli P. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med* 2006;23:920-3.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007a;92:2017-29.
- Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes. The effect of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and makers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007b;30:980-6.
- Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-8.
- Pols HAP, BirkenhSger JC, Foekens JA, van Leeuwen JPTM. Vitamin D: A modulator of cell proliferation and differentiation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1990;37:873-6.
- Poon AH, Laprise C, Lemire M, Montpetit A, Sinnett D, Schurr E, Hudson TJ. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:967-73.
- Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliff A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003.
- Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, Valente L, Khazrai M, Visalli N. Low levels of 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:680-3.
- Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition Reviews* 2008;66:S153-64.
- Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers *Am J Clin Nutr* 2008;88:500-6.
- Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K. Effects of Ergocalciferol Added to Calcium on the Risk of Falls in Elderly High-Risk Women. *Arch Intern Med* 2008;168:103-8.
- Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, Lake S, Lange C, Wjst M, Weiss ST. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1057-65.

- Ramanathan B, Davis EG, Ross CR, Blicha F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action and role in innate immunity. *Microbes Infect* 2002;4:361-72.
- Rejnmark L, Jørgensen ME, Pedersen MB, Hansen JC, Heickendorff L, Lauridsen AL, Mulvad G, Siggaard C, Skjoldborg H, Sørensen TB, Pedersen EB, Mosekilde L. Vitamin D insufficiency in Greenlanders on a westernized fare: ethnic differences in calcitropic hormones between Greenlanders and Danes. *Calcif Tissue Int* 2004;74:255-63.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Plasma 1,25(OH)₂D levels decrease in postmenopausal women with hypovitaminosis D. *Eu J Endocrinology* 2008;158:571-6.
- Rejnmark L, Tietze A, Vestergaard P, Buhl L, Lehbrink M, Heickendorff L, Mosekilde L. Reduced prediagnostic 25-hydroxyvitamin D levels in women with breast cancer: A nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2655-60.
- Rewers M, LaPorte RE, King H, Tuomilehto J. Trends in the Prevalence and Incidence of Diabetes Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Childhood. *World Health Stat Q* 1988;41:179-89.
- Rhee HV, Coebergh JW, and Vries ED. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:458-75.
- Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI, Kift R, Durkin MT, Allan D, O'Brien SJ, Vail A, Berry JL. Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient (≥ 20 ng/ml) but not the proposed optimal (≥ 32 ng/ml) 25(OH)D levels at UK latitudes. *J Invest Dermatol* 2010;130:1411-1418.
- Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* 1987;79:1659-64.
- Riise T, Nortvedt M W, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1122-4.
- Rinaldi I, Setiati S, Oemardi M, Aries W, Tamin TZ. Correlation between serum vitamin D (25(OH)D) concentration and quadriceps femoris muscle strength in Indonesian elderly women living in three nursing homes. *Acta Med Indones* 2007;39:107-11.
- Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylor RW, Williams SM, Parnell WR, Scragg R, Wilson N, Schaaf D, Fitzgerald ED, Wohlens MW. Season and Ethnicity Are Determinants of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in New Zealand Children Aged 5-14 y. *J Nutr* 2005;135:2602-8.
- Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats. *Kidney Int* 1978;13:189-93.
- Roininen K, Tuorila H, Zandstra EH, de GC, Vehkalahti K, Stubenitsky K, Mela DJ. Differences in health and taste attitudes and reported behaviour among Finnish, Dutch and British consumers: a cross-national validation of the Health and Taste Attitude Scales (HTAS). *Appetite* 2001;37:33-45.
- Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederay C. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008;45:153-9.
- Saadi A, Gao G, Li H, Wei C, Gong Y, Liu Q. Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma in the Chinese Han population: a case-control study. *BMC Med Genet* 2009;10:71.
- Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1317S-1324S.

- Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Season of birth and multiple sclerosis in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2010;121:20-3.
- Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Schwarz J, Seibel MJ. Serum Parathyroid Hormone Is Associated with Increased Mortality Independent of 25-Hydroxy Vitamin D Status, Bone Mass, and Renal Function in the Frail and Very Old: A Cohort Study. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2004;89:5477-81.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-1822.
- Saqui N, von Mählen D, Garland C, Barrett-Connor E. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in men: the Rancho Bernardo study. *Osteoporosis International* 2006;17:1734-41.
- Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-Dose Vitamin D Prevents Muscular Atrophy and Reduces Falls and Hip Fractures in Women after Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Cerebrovascular Diseases* 2005;20:187-92.
- SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. 2002.
- Schou AJ, Heuck C, Wolthers OD. A randomized, controlled lower leg growth study of vitamin D supplementation to healthy children during the winter season. *Annals Human Biology* 2003;30:214-9.
- Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:181-8.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabet Care* 2004;27:2813-8.
- Semba RD, Houston DK, Ferrucci L, Cappola AR, Sun K, Guralnik JM, Fried LP. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with greater all-cause mortality in older community-dwelling women. *Nutrition Research* 2009;29:525-30.
- Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, Sun K, Cherubini A, Cappola AR, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:2003-9.
- Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985;260:8882-91.
- Skaria J, Katiyar BC, Srivastava TP, Dube B. Myopathy and neuropathy associated with osteomalacia. *Acta Neurol Scand* 1975;51:37-58.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1852-7.
- Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008a;194:7-17.
- Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008b;14:1220-4.
- Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SMF, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D Status in Relation to One-Year Risk of Recurrent Falling in Older Men and Women. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2006;91:2980-5.

- Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hanninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:266-71.
- Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Eralinna J P, Lilius E M, Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:152-7.
- Spagner C. The contribution of micronutrients from dietary supplements to the total intake of vitamins and minerals in the Danish population. Master's thesis. University of Copenhagen & Technical University of Copenhagen, Copenhagen 2007.
- Stamp TCB, Haddad JG, Twigg CA. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D and ultraviolet light as determinants for circulation 25-hydroxyvitamin D. *Lancet* 1977;1:1341-3.
- Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Walton SL, Chick P, Di Carantonio 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;47:1195-201.
- Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetolog* 2000;43:1093-8.
- Stene LC, Joner G, the Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-34.
- 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;68:1374-7.
- Stökl D, Sluss PM, Thienpont L. Specifications for trueness and precision of a reference measurement system for serum/plasma 25-hydroxyvitamin D analysis. *Clin Chim Acta* 2009;408:8-13.
- Sutherland J M, Tyrer J H, Eadie M J, Casey J H, Kurland L T. The prevalence of multiple sclerosis in Queensland, Australia. A field survey. *Acta Neurol Scand* 1966;42:Suppl-67.
- Swami S, Krishnan AV, Feldman D. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Down-Regulates Estrogen Receptor Abundance and Suppresses Estrogen Actions in MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *Clin Cancer Res* 2000;6:3371-9.
- Szulc P, Claustrat B, Delmas PD. Serum concentrations of 17beta-E and 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) in relation to all-cause mortality in older men--the MINOS study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:594-602.
- Sørensen OG, Lund B, Saltin B, Andersen RB, Hjorth L, Melsen F, Mosekilde L. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci* 1979;56:157-61.
- Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: Effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition* 2008;24:950-6.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *The Lancet* 2007;370:657-66.
- Thieden E, Jørgensen HL, Jørgensen NR, Philipsen PA, Wulf HC. Sunbed Radiation Provokes Cutaneous Vitamin D Synthesis in Humans – A Randomized Controlled Trial. *Photochem Photobiol* 2008;84:1487-92.
- Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC. Vitamin D Level in Summer and Winter Related to Measured UVR Exposure and Behavior. *Photochem Photobiol* 2009;85:1480-4.
- Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-7.

Tjellesen L, Hummer L, Christiansen C, Rodbro P. Serum concentration of vitamin D metabolites during treatment with vitamin D₂ and D₃ in normal menopausal women. *Bone Miner* 1986;1:407-13.

Travis RC, Crowe FL, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A, Olsen A, Linseisen J, Kaaks R, Boeing H, Kröger J, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Vineis P, Palli D, Tumino R, Sieri S, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJB, Chirilaque M-D, Barricarte A, Larrañaga N, González CA, Argüelles MV, Sánchez M-J, Stattin P, Hallmans G, Khaw K-T, Bingham S, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E, Key TJ. Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol* 2009;169:1223-32.

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.

Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000;11:134-40.

Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, Stattin P, Harvet S, Hakulinen T, Luostarinen T, Dillner J, Lehtinen M, Hakama M. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 2004;108:104-8.

Tylavsky FA, Ryder KM, Li R, Park V, Womack C, Norwood J, Carbone LD, Cheng S. Preliminary findings: 25(OH)D levels and PTH are indicators of rapid bone accrual in pubertal children. *J Am Coll Nutr* 2007;26:462-70.

Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255-60.

van der Mei I A, Ponsonby A L, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor B V, Butzkueven H, Kilpatrick T. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;327:316.

van der Mei I, Ponsonby A L, Dwyer T, Blizzard L, Taylor B V, Kilpatrick T, Butzkueven H, McMichael A J. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007;254:581-90.

Vieth RW. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.

Vieth R. Vitamin D Toxicity, Policy, and Science. *J Bone Miner Res* 2007;22(S2):V64-V68.

Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D₃ intake exceeding the lowest observed adverse affect level. *Am J Clin Nutr* 2001;73:288-94.

Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D₃ adequate intake versus 100 µg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* 2004;3:8.

Viljakainen HT, Natri AM, Karkkainen M, Huttunen MM, Palssa A, Jakobsen J, Cashman KD, Molgaard C, Lamberg-Allardt C. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: A double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J Bone Miner Res* 2006;21:836-44.

Viljakainen HT, Väisänen M, Kemi V, Rikkinen T, Kröger H, Laitinen EK, Rita H, Lamberg-Allardt C. Wintertime Vitamin D Supplementation Inhibits Seasonal Variation of Calcitropic Hormones and Maintains Bone Turnover in Healthy Men. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009;24:346-52.

- Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006;84:616-22.
- Vitamin D Expert Panel Meeting 2001. October 11-22, Atlanta, Georgia.
- Vollmert C, Illig T, Altmüller J, Klugbauer S, Loesgen S, Dumitrescu L, Wjst M. Single nucleotide polymorphism screening and association analysis--exclusion of integrin beta 7 and vitamin D receptor (chromosome 12q) as candidate genes for asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1841-50.
- Vukusic S, Van B, V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:707-9.
- Välimäki V-V, Löyttyniemi E, Välimäki MJ. Vitamin D fortification of milk products does not resolve hypovitaminosis D in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:493-7.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, Margolis KL, Ockene JK, Phillips L, Pottern L, Prentice RL, Robbins J, Rohan TE, Sarto GE, Sharma S, Stefanick ML, Van Horn L, Wallace RB, Whitlock E, Bassford T, Beresford SAA, Black HR, Bonds DE, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Cochrane B, Garland C, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Judd H, Kooperberg CL, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Manson JE. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
- Walters MR, Nemere I. Receptors for steroid hormones: membrane-associated and nuclear forms. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2004;61:2309-21.
- Wang TT. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
- Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, Lin R, Hanrahan JH, Mader S, White JH. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and the risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
- Ward KA, Das G, Berry JL, Roberts SA, Rawer R, Adams JE, Mughal Z. Vitamin D Status and Muscle Function in Post-Menarchal Adolescent Girls. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009;94:559-63.
- Weiss ST, Litonjua AA. Maternal diet vs lack of exposure to sunlight as the cause of the epidemic of asthma, allergies and other autoimmune diseases. *Thorax* 2007;62:746-8.
- Wejse C, Gomez VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, Andersen PL, Glerup H, Soderman M. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomised, placebo- controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:843-50.
- Welsh J, VanWeelden K, Flanagan L, Byrne I, Nolan E, Narvaez CJ. The role of vitamin D₃ and antiestrogens in modulating apoptosis of breast cancer cells and tumors. *Subcell Biochem* 1998;30:245-70.
- White JH. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases, and Regulation of Innate Immunity. *Infect Immun* 2008;76:3837-43.
- Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:477-83.
- Wjst M, Hypponen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62:1085-6.
- Wjst M, Altmüller J, Faus-Kessler T, Braig C, Bahnweg M, Andre E. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respir Res* 2006;7:60.

- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo Jr CA, Tonelli M, Thadhani R. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-13.
- Wong A. Incident solar radiation and coronary heart disease mortality rates in Europe. *Eur J Epidemiol* 2008;23:609-14.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
- Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, Li X, Gardner DG, Li YC. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E125-32.
- Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009;15:438-49.
- Young AR. Photobiology by melanins. Eds: Norlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ et al. In: *The pigmented system*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford University Press 2006:342-53.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94.
- Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, Van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2008;3:e3753
- Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL. Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Hip Bone Mineral Density and Calcium-Related Analytes in Elderly Ambulatory Australian Women: A Five-Year Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2008;93:743-9.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005;94:483-92.
- Østergård M. Vitamin D status in Danish infants, a cross-sectional study at the age of 9 months. Specialopgave, Københavns Universitet. 2009.
- Øyen J, Rohde GE, Hochberg M, Johnsen V, Haugeberg G. Low-energy distal radius fractures in middle-aged and elderly women-seasonal variations, prevalence of osteoporosis, and associates with fractures. *Osteoporos Int* 2009;DOI:10.1007/s00198-009-1065-0.

Forkortelser

25OHD	25-hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamin D
AMP	Antimikrobielle Peptider
BMC	Bone mineral content = knoglemineralindhold
BMD	Bone mineral density = knoglemineraltæthed
BMI	Body Mass Index
CVD	Cardiovascular disease = hjerte-karsygdom
D ₂	ergocalciferol (vitamin D ₂)
D ₃	cholecalciferol (vitamin D ₃)
EAE	Eksperimentel Autoimmun Encephalomyelitis
EBV	Ebstein-Barr Virus
HRT	Hormonsubstitutionsterapi
IE	Internationale Enheder
KI	Konfidensinterval
MS	Multipel Sklerose
PG	Prostaglandin
PTH	Parathyreoideahormon
RCT	Randomiserede, kontrollerede studier
RXR	Retinoide X Receptor
SHPT	Sekundær hyperparathyroidisme
TB	Tuberkulose
TNF	Tumor Nekrose Faktor
UL	Øvre sikre grænse for indtag
VDR	Vitamin D Receptor
WHI	Womens Health Initiative

Fødevareinstituttet
Danmarks Tekniske Universitet
Mørkhøj Bygade 19
2860 Søborg

Tlf. 35 88 70 00
Fax 35 88 70 01

www.food.dtu.dk

ISBN: 978-87-92158-72-7