

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

det danske formandskab. Dette var et meget positivt resultat af konferencen og det første tegn på, at konferencen har gjort en forskel. I 2003 er der desuden udkommet to store rapporter, hvori det beskrives, hvordan vi kan imødegå den danske fedmeepidemi [12, 13].

Konklusion

Fedme er fremherskende overalt i Europa, og udviklingen går i retning af amerikanske tilstande. Denne fedmeepidemi, som nu også dukker op hos børn, har ført til en lignende stigning i forekomsten af type 2-diabetes og andre alvorlige fysiske og psykosociale problemer. Byrden på sundhedsbudgettet er blevet stor, og der må derfor gøres noget nu. Både forebyggelse og behandling er vigtige, og indsatsen mod børnefedme skal have høj prioritet. Såvel adfærd som miljø skal ændres for at opnå gode kost- og motionsvaner. Sundhedskampanjer, differentierede afgifter på fødevarer, samarbejde mellem industri og sundhedssektor, uddannelse af sundhedspersonale og etablering af rådgivningscentre er alle tiltag, der kan være med til at reducere fedmeprævalensen.

Ad notam

Prioritering og udlægning af teksten her er forfatterens alene. Rapporter fra den europæiske fedmekongres i september 2002 kan ses på www.obesity.dk

Korrespondance: *Anne Raben*, Institut for Human Ernæring, Levnedsmiddelcenteret, Den Kongelige Veterinær- og Landbohøjskole, Rolighedsvej 30, DK-1958 Frederiksberg C.
E-mail: ar@kvl.dk

Antaget: 12. november 2003
Interessekonflikt: Ingen angivet

Artiklen er en forkortet dansk version af en artikel i the Scandinavian Journal of Nutrition 2003;47:29-38.

Litteratur

1. International Obesity Task Force and European Association for the Study of Obesity Task Forces. Obesity in Europe – the case for action. Position Paper 2002 (www.iotf.org).
2. Raben A, Basse K, Rahbek AH et al. BMI prevalence underestimated by 50% by using self-reported data on weight and height. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(suppl 1):S12.
3. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;Sep 13;345:790-7.
4. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO, 2000.
5. Passenger Transport Survey 1998-1999 (Virpi Pastinen, Viatak Ltd). Publications of the Ministry of Transport and Communications 43/99. Helsinki: Ministry of Transport and Communication; 1999 (in Finnish with English abstract).
6. Astrup A, Buemann B, Flint A et al. Low-fat diets and energy balance: how does the evidence stand in 2002? *Proc Nutr Soc* 2002;61:299-309.
7. Nielsen SJ, Siega-Riz AM, Popkin BM. Trends in energy intake in US between 1977 and 1996: similar shifts seen across age groups. *Obes Res* 2002;10:370-8.
8. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
9. SBU Report from the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Obesity – problems and interventions. A systematic review. Report No. 160. 2002.
10. Richelsen B, Almdal TP, Burchardt F et al. Er der indikation for kirurgisk behandling af ekstrem overvægt i Danmark? *Ugeskr Læger* 2001;163(suppl 7).
11. Svendsen OL, Heitmann BL, Mikkelsen KL et al. Fedme i Danmark. En rapport fra Dansk »Task Force on Obesity« under Dansk Selskab for Adipositasforskning. *Ugeskr Læger* 2001;163(suppl 8).
12. Ernæringsrådet. Den danske fedmeepidemi. Oplæg til en forebyggelsesindsats. København: Ernæringsrådet, 2003.
13. Sundhedsstyrelsen. Oplæg til national handlingsplan mod svær overvægt. Forslag til løsninger og perspektiver. København: Sundhedsministeriet, 2003.

D-vitamin: gamle paradokser og nye perspektiver

1. reservelæge Henning Glerup & overlæge Erik Fink Eriksen

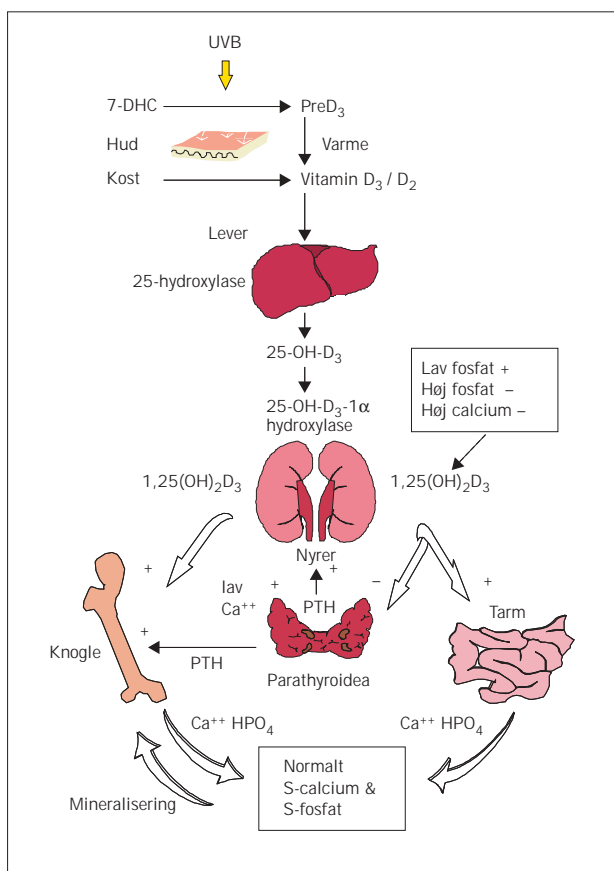
Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling V, og
Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Resumé

D-vitamin spiller en central rolle i sikring af normalt niveau af serumcalcium. Den centrale regulering sker ved nyrernes hydroxylering af 25(OH)D₃ til calcitriol (1,25(OH)₂D₃). 1,25(OH)₂D₃ har i en årrække været anset for at være den eneste betydende mediator af D-vitamins regulering af calciumhomøostasen. Kliniske mål for hypovitaminosis D har dog altid vist sig at korrelere til 25(OH)D₃ og ikke til 1,25(OH)₂D₃. Dette paradoks har hidtil væ-

ret uforklaret. Nye forskningsresultater har vist, at forskellige cellyper har kapacitet for intracellulær 1,25(OH)₂D₃-syntese ud fra 25(OH)D₃. Den lokale intracellulære 1,25(OH)₂D₃-syntese er substratafhængig af 25(OH)D₃, hvilket giver en plausibel forklaring på paradokset. Den lokale 1,25(OH)₂D₃-syntese synes at have betydning for risikoen for udvikling af en række cancerformer (f.eks. prostata-, colon- og mammacancer). Ud fra hidtidige forskningsresultater argumenteres der for, at S-25(OH)D₃ i cancerprolytisk øjemed bør holdes over 50 nmol/l.

D-vitamin er traditionelt blevet forbundet med calciumabsorption og calciummetabolisme. Den traditionelle opfattelse af D-vitamin-metabolisme er summeret i **Figur 1**. Cirka 90% af



Figur 1. Vitamin D-metabolisme, som den har været kendt gennem mange år, og hvor den centrale regulering sker ved 1- α -hydroxylering i nyrene.

al D-vitamin dannes i huden. Hvis hudens D-vitamin-produktion er nedsat (f.eks. aldersbetinget hudatrofi, heldækkende klædedragt og overdreven anvendelse af solcreme), er det derfor stort set ikke muligt at vedligeholde D-vitamin-sufficiens ved hjælp af kosten alene, selv indtagelse af store mængder fed fisk er utilstrækkelig. Hvis hudens produktion er hæmmet eller udslettet, er det kun muligt at sikre tilstrækkeligt høje D-vitamin-koncentrationer ved egentlig substitution [1, 2].

Effekten af D-vitamin er baseret på dannelsen af steroidhormonet calcitriol (1,25(OH)₂D₃) ved hydroxylering i lever og nyrer af D-vitamin-forstadier. 1,25(OH)₂D₃ binder sig til nukleære D-vitamin-receptorer (VDR). 1,25(OH)₂D₃ udviser 500-1.000 gange større affinitet for VDR end 25(OH)D₃. Den renale hydroxylering af 25(OH)D₃ har derfor altid været anset for at være af central betydning for hormonets virkning på cellulært niveau. Den renale hydroxylering kontrolleres præcist af bl.a. parathyroideahormon (PTH) og serumcalcium.

I de senere år har vi fået ny viden om D-vitamin-systemet. I en serie meget elegante forsøg viste Nykjær *et al* [3] i 1999, at D-vitamin bundet til D-vitamin-bindende protein (DBP) udfiltreres i glomeruli og herefter genoptages vha. et megalin/cu-

bilinreceptorsystem. Det viste sig, at denne filtrering og reabsorption af D-vitamin er nødvendig, for at 25(OH)D₃ kan gennemgå den renale 1- α -hydroxylering til 1,25(OH)₂D₃. Dette forklarer formentlig, at nedgang i den glomerulære filtrationsrate resulterer i faldende renal 1- α -hydroxylering.

Nyere data har endvidere vist, at hydroxylering af 25(OH)D₃ til 1,25(OH)₂D₃ kan foregå i andre væv end i nyrene. Disse nye resultater forklarer et paradoks, som har manglet forklaring indtil nu, nemlig tilstedeværelsen af svær D-vitamin-mangel på cellulært niveau ved osteomalaci og hypovitaminosis D-myopati, selv om de cirkulerende niveauer af det aktive vitamin 1,25(OH)₂D₃ er normale eller endda forhøjede. Endelig synes den ekstrarenale hydroxylering at være af stor betydning for nye effekter af D-vitamin i relation til vitaminets hæmning af udvikling af cancer i colon, bryst og prostata.

Calcitriol (1,25(OH)₂D₃)-paradokset

Ved fremkomsten af gode analysemetoder for både 1,25(OH)₂D₃ og 25(OH)D₃ blev det hurtigt klart, at man stod over for følgende paradokser: 1) serummålinger af 1,25(OH)₂D₃ er ikke informative om graden af D-vitamin-mangel på cellulært niveau, selv om 1,25(OH)₂D₃ er den mest aktive metabolit, 2) derimod korrelerer det mindre aktive prohormon, S-25(OH)D₃, fint til graden af D-vitamin-mangel på celle- og vævsniveau i knogler og muskler, selv om det har 500-1.000 gange lavere affinitet til VDR.

I klinisk praksis har dette paradoks været kendt og har dannet basis for behandling af patienter med D-vitamin-mangel og osteomalaci gennem mange år, uden at man i væsentlig grad har kunnet forklare det.

Fra talrige histomorfometriske studier [4, 5] af knoglemateriale fra patienter med svær D-vitamin-mangel og nedsat knoglemineralisering (osteomalaci) er der beskrevet subnormale serumniveauer af 25(OH)D₃ og normale eller forhøjede niveauer af 1,25(OH)₂D₃.

Renal osteodystrofi (RO) er en alvorlig komplikation til kronisk nyreinsufficiens, hvor man har ophørt eller meget ringe renal 1- α -hydroxylaseaktivitet. RO kan forebygges ved behandling med alfacalcidol eller 1,25(OH)₂D₃ og gives derfor profylaktisk til de fleste patienter med terminal nyreinsufficiens i Danmark. Også hos uræmiske patienter ser det ud til at 25(OH)D₃ har en vigtig effekt. Ghazali *et al* [6] studerede D-vitamin-niveauer og knogleforandringer hos 113 dialysepatienter, der ikke var i behandling med 1- α -hydroxylerede D-vitamin-præparater. De fandt en omvendt korrelation mellem S-25(OH)D₃ og PTH. Ved 25(OH)D₃ på 100 nmol/l fandtes PTH i det optimale niveau (10-25 pmol/l). Loosers zoner i knoglerne forekom ikke ved S-25(OH)D₃ >40 nmol/l, og med faldende værdier af S-25(OH)D₃ tiltog hyppigheden af knogleforandringer omvendt proportionalt. Subperiosteale resorptioner blev ikke set ved S-25(OH)D₃ >100 nmol/l.

Ved D-vitamin-mangel synes muskelsymptomer (træthed,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

smerter, kramper m.m.) at optræde hyppigere og tidligere end knoglesymptomer (smerter og palpationsømhed). I et materiale af D-vitamin-deficiente kvinder med udtalte symptomer på hypovitaminosis D-myopati ($S-25(OH)D_3 < 20 \text{ nmol/l}$) fandt man kun 17% med forhøjet alkalisk fosfatase som tegn på osteomalaci [7]. Ved muskeltestning fandt man tegn på myopati allerede ved $S-25(OH)D_3 < 60 \text{ nmol/l}$, og i dette materiale korrelerede objektive tegn på myopati ved muskelstyrketestning og symptomscore kun til $S-25(OH)D_3$. Ingen af de målte parametre korrelerede til $S-1,25(OH)_2D_3$. Disse fund kunne tale for, at der i muskeltvæv er en effekt af $S-25(OH)D_3$ eventuelt medieret via lokal $1,25(OH)_2D_3$ -syntese.

Også fra calciumabsorptionsstudier er $1,25(OH)_2D_3$ -paradokset beskrevet. *Barger-Lux* [8] har således fundet, at effekten på den intestinale calciumabsorption af $25(OH)D_3$ kun var 100 gange mindre end effekten af $1,25(OH)_2D_3$ til trods for at receptoraffiniteten er 500-1.000 gange større for $1,25(OH)_2D_3$. Det skal i den sammenhæng erindres, at serumkoncentrationen af $25(OH)D_3$ sædvanligvis er omkring 1.000 gange højere end serumkoncentrationen af $1,25(OH)_2D_3$.

Intracellulær hydroxylering af $25(OH)D_3$

Inden for calciummetaboliske lidelser har man i lang tid kendt til sygdomme med ekstrarenal hydroxylering af $25(OH)D_3$ (sarkoidose, TB, lymfomer m.m.). Ved disse granulomatøse sygdomme dannes $1,25(OH)_2D_3$ af aktiverede makrofager og kan fremkalde hyperkalcæmi pga. øget intestinal calciumabsorption. At ekstrarenal hydroxylering ikke kun forekommer i granulomer blev vist af *Dusso et al* [9] i et studie af fire nefrektomerede patienter. Ved normale serumniveauer af $25(OH)D_3$ fandt de meget lave værdier af $S-1,25(OH)_2D_3$, men med stigende koncentrationer af $25(OH)D_3$ kunne de vise en koncentrationsafhængig 2-3-fold stigning i $S-1,25(OH)_2D_3$.

I nyere studier er der påvist 1α -hydroxylase i osteoblaster, prostata, colon og mamma [9, 10]. Forekomst af 1α -hydroxylase i muskelceller synes at være sandsynlig, men er endnu ikke vist.

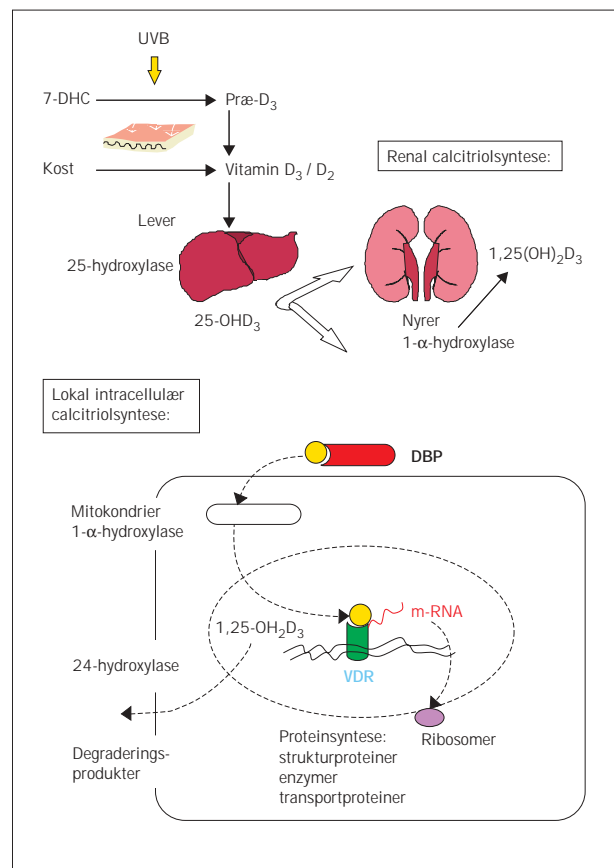
Den ekstrarenale intracellulære 1α -hydroxylase er cytochrom P 450-afhængig og lokaliseret i mitokondrierne. Den er substratafhængig og ikke reguleret stramt af PTH, som det er tilfældet for det renale enzym. Denne stramme regulering forklarer, at serumkoncentrationerne af $1,25(OH)_2D_3$ holdes normale selv ved svær mangel på $25(OH)D_3$. Derimod synes aktiviteten af intracellulær 1α -hydroxylase at nedreguleres af $1,25(OH)_2D_3$ [9, 11]. Under normale omstændigheder bidrager den lokale intracellulære $1,25(OH)_2D_3$ -syntese formentlig ikke i nævneværdig grad til serumkoncentrationen af $1,25(OH)_2D_3$, idet den intracellulære pool nedbrydes lokalt af 24-hydroxylase.

Disse karakteristika for den ekstrarenale intracellulære hydroxylase kan forklare paradokset vedrørende $1,25(OH)_2D_3$ og $25(OH)D_3$. Substratafhængigheden og den manglende re-

gulering af PTH forklarer korrelationen mellem $25(OH)D_3$ og kliniske symptomer ved hypovitaminosis-D. Dette leder til en alternativ hypotese vedrørende virkningen af $1,25(OH)_2D_3$ og $25(OH)D_3$ på cellulært niveau (Figur 2). I aktiverede makrofager, osteoblaster, mammakirtelceller, prostataceller, keratinocytter og colonepitel (og formodentlig også muskelceller) udøver renalt syntetiseret $1,25(OH)_2D_3$ kun meget begrænsede virkninger på cellulært niveau. Hovedvirkningen udøves af $25(OH)D_3$, som via intracellulær hydroxylering danner store mængder $1,25(OH)_2D_3$, der kan binde sig til VDR. Studier af prostataceller har vist, at 30-40% af ekstracellulær $25(OH)D_3$ kan omdannes til $1,25(OH)_2D_3$. Dette skaber høje intracellulære koncentrationer af $1,25(OH)_2D_3$ for binding til VDR [12, 13].

Cancer og D-vitamin

In vitro udøver $1,25(OH)_2D_3$ en klar antiproliferativ og celledifferentierende effekt i flere væv (knogleceller, lymfocytter, keratinocytter, prostatacancer celler m.m.). Denne effekt er forsøgt anvendt i behandlingen af prækancerøse tilstande (præleukæmier m.m.) med parenteral tilførsel af $1,25(OH)_2D_3$, og ved hyperproliferative tilstande i huden, som psoriasis med



Figur 2. Den »nye« vitamin D-metabolisme. To systemer: A) Et renalt parathyroideahormon (PTH)-reguleret substratafhængigt calcitriolsyntesesystem. B) Et lokalt intracellulært calcitriolsyntesesystem, som er substratafhængigt af serumniveauet af $25(OH)D_3$ og uafhængigt af PTH.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

topisk behandling. Imidlertid har der i alle studier tegnet sig det generelle billede, at hyperkalcæmi udviklede sig før en effektiv antiproliferativ effekt kunne opnås, og de fleste projekter måtte stoppes med skuffende resultater. Konceptet har dannet baggrund for udviklingen af mindre hyperkalcæmiske D-vitamin-metabolitter til topisk brug, såsom calcipotriol, som har en veldokumenteret effekt på lettere former af psoriasis. Ligesom der er forsøg med mindre hyperkalcæmifremkaldende D-vitamin-analoger til systemisk brug (f.eks. EB 1089).

Cancer i mamma, colon og prostata er de hyppigste cancerer i den vestlige verden. De er derfor samlet blevet omtalt som *the big three* i cancerepidemiologisk litteratur. I de seneste ti år er der fremkommet et stigende antal primært epidemiologiske publikationer, hvor man har understreget sammenhængen mellem bestråling med UVB-stråler og forekomst af *the big three* [14-17].

I amerikanske studier er der vist en tydelig gradient med stigende forekomst af mamma-, prostata- og coloncancer fra syd til nord [15, 18-20]. Helt for nylig har *Grant* påpeget, at 14 forskellige cancerformer, (bl.a. c. pancreatis, c. renis og myelomatose) synes at udvise en sammenhæng med UVB-bestråling [21]. Baseret på epidemiologiske og meteorologiske data vedrørende solekspostion har han kalkuleret, at 15.000 amerikanere dør hvert år af cancer, som kunne forebygges med øget eksposition til UVB. En sandsynlig forklaring på denne gradient er, at UVB-bestråling gennem D-vitamin-syntese beskytter mod cancerudvikling.

D-vitamin og coloncancer

Allerede i 1980 blev der hypotetiseret en sammenhæng mellem D-vitamin-status og risiko for coloncancer. Siden er det vist, at indtagelse af mere end 3,75 µg D-vitamin/dag reducerer forekomsten af coloncancer med 50%. I et case-kontrol-studie omfattende 25.600 personer påvist reduceret forekomst af coloncancer ved S-25(OH)D₃ >65 nmol/l [22]. In vitro udøver calcium en hæmmende virkning på colonepitel, så en sådan virkning på grund af D-vitamin-medieret øget calciumabsorption kan ikke udelukkes som medvirkende årsag til den observerede hæmning af celleproliferation [23]. Imidlertid er det vist, at D-vitamin udøver en stærkere effekt på coloncancer celler end calcium [24]. *Holick et al* har i et helt nyt arbejde påvist 1α-hydroxylase-aktivitet i coloncancer celler og differentierede coloncancer celler. Lavt differentierede coloncancer celler savnede imidlertid væsentlig 1α-hydroxylase-aktivitet.

D-vitamin og mammacancer

Lave calcium- og D-vitamin-niveauer øger celleproliferationen af brystcancer celler [25]. Der er påvist en klar korrelation mellem VDR-polymorfier og risikoen for mammacancer [26]. I en nylig analyse af kvinder fra den store amerikanske NHANES-kohorte har *Schwartz et al* vist, at kvinder med højt S-25(OH)D₃ udviste en 50% reduktion i risikoen for mammacancer.

D-vitamin og prostatacancer

Prostatacancer er mere udbredt blandt sorte amerikanere end blandt hvide, og nordligt beliggende lande som Danmark og Norge er blandt de lande med den højeste forekomst.

I et finsk studie fandt man, at lave D-vitamin-niveauer øgede den relative risiko for prostatacancer med en faktor 2-3 [27], ligesom graden af metastasering øgedes med lave værdier for S-25(OH)D. I et amerikansk studie, der omfattede 45.410 mænd i alderen 40-75 år, fandt man en øgning i relativ risiko for prostatacancer hos mænd med lave S-25(OH)D-niveauer til 1,7 [28]. Der er også rapporteret om sammenhæng mellem VDR-polymorfier og risikoen for c. prostatae [29-31].

I in vitro-studier viste *Schwartz et al* [12, 13], dels at prostaceller har kapacitet for intracellulær 1,25(OH)₂D₃-syntese, dels at tilførsel af 25(OH)D₃ og 1,25(OH)₂D₃ i lige store molære koncentrationer resulterede i ens hæmning i celleproliferation af prostaceller. Resultatet peger på, at lokal intracellulær 1,25(OH)₂D₃-syntese er af stor betydning for regulering af celleproliferation og -differentiering og dermed sandsynligvis for cancerudvikling. Yderligere peger studiets resultater på, at en antiproliferativ effekt kan opnås ved at sikre høje serumniveauer af 25(OH)D₃, hvorimod man for at opnå samme effekt med 1,25(OH)₂D₃ skulle op på så høje serumniveauer, at komplicerende hyperkalcæmi ville blive resultatet.

Konklusion

Viden akkumuleret gennem de seneste ti år peger på, at man skal revurdere den klassiske opfattelse af D-vitamin-metabolismen. Intracellulær hydroxylering af den mindre aktive metabolit 25(OH)D₃ synes at spille en stor rolle for effekten af D-vitamin i mange væv. Dette forklarer paradokset vedrørende en manglende sammenhæng mellem cirkulerende serumniveauer af den mest aktive metabolit 1,25(OH)₂D₃ og effekter på cellulært niveau. Yderligere udviser incidensen af de hyppigste cancerformer, colon-, prostata- og mammacancer, en klar korrelation til graden af UVB-bestråling. Tværnsnisstudier har vist, at lave serumniveauer af 25(OH)D₃ øger risikoen, mens høje niveauer beskytter mod colon-, prostata- og mammacancer. Den påviste tilstedeværelse af intracellulære hydroxylaser i celler fra alle tre cancerformer understøtter denne hypotese. Kun i store prospektive studier kan man påvise den reelle effekt af D-vitamin-substitution på cancerisiko, men de hidtil publicerede data understreger kraftigt behovet for substitution i den ældre population, ikke blot for at forebygge hypovitaminosis-D-myopati og hoftefrakturer, men også for at mindske risikoen for udvikling af cancer. Som anført af *Holick* [32] er S-25(OH)D₃ >50 nmol/l nødvendig for adækvat dannelse af 1,25(OH)₂D₃ ved renal hydroxylering. Imidlertid kan det meget vel tænkes, at meget højere niveauer er nødvendige for at sikre tilstrækkelige intracellulære koncentrationer af 1,25(OH)₂D₃ til at forebygge udvikling af malignitet. Det er i talrige studier vist, at D-vitamin-substitution til ældre er en billig og sikker intervention, og baseret på de hidtil op-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

nåede resultater må man anbefale, at S-25(OH)D₃ holdes over 50 nmol/l. Endelig afklaring af, om S-25(OH)D₃ eventuelt bør ligge på et endnu højere niveau, må afvente resultatet af kommende store prospektive undersøgelser på området.

Korrespondance: Henning Glerup, Afdeling V, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C.

Antaget: 28. juli 2003
Interessekonflikt: Ingen angivet

Litteratur

- Glerup H, Thomsen J, Mikkelsen K et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;247:260-8.
- Holick MF, McCollum. Award Lecture, 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-30.
- Nykjaer A, Dragun D, Walther D et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell* 1999;96:507-15.
- Bisballe S, Eriksen EF, Melsen F et al. Osteopenia and osteomalacia after gastrectomy: interrelations between biochemical markers of bone remodeling, vitamin D metabolites, and bone histomorphometry. *Gut* 1991;32:1303-7.
- Parfitt AM. Osteomalacia and related disorders. I: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic bone diseases and clinically related disorders*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990:329-96.
- Ghazali A, Fardellone P, Pruna A et al. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999;55:2169-77.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-24.
- Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S et al. Relative molar potency of 25-hydroxyvitamin D indicates a major role in calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1996;11:S423.
- Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Extrarenal production of calcitriol. *Semin Nephrol* 1994;14:144-55.
- Holick MF. Sunlight »D«ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet* 2001;357:4-6.
- Kong XF, Zhu XH, Pei YL et al. Molecular cloning, characterization, and promoter analysis of the human 25-hydroxyvitamin D₃-1α-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:6988-93.
- Barreto AM, Schwartz GG, Woodruff R et al. 25-Hydroxyvitamin D₃, the prohormone of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, inhibits the proliferation of primary prostatic epithelial cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:265-70.
- Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC et al. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-hydroxyvitamin D₃. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:391-5.
- Kafader K. Geographic trends in prostate cancer mortality: an application of spatial smoothers and the need for adjustment. *Ann Epidemiol* 1997;7:35-45.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:107-19.
- Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. *Cancer* 1992;70:2861-9.
- Giovannucci E. Nutritional factors in human cancers. *Adv Exp Med Biol* 1999;472:29-42.
- Lipkin M, Newmark H, Boone CW et al. Calcium, vitamin D, and colon cancer. *Cancer Res* 1991;51:3069-70.
- Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990;10:1307-11.
- Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occup Environ Med* 2001;59:257-62.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002;94:1867-75.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? *Am J Clin Nutr* 1991;54:193S-210S.
- Sitrin MD, Halline AG, Abrahams C et al. Dietary calcium and vitamin D modulate 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic carcinogenesis in the rat. *Cancer Res* 1991;51:5608-13.
- Martinez ME, Giovannucci E, Colditz GA et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1375-82.
- Lipkin M, Newmark HL. Vitamin D, calcium and prevention of breast cancer: a review. *J Am Coll Nutr* 1999;18:392S-7S.
- Ingles SA, Garcia DG, Wang W et al. Vitamin D receptor genotype and breast cancer in Latinas (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:25-30.
- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11:847-52.
- Platz EA, Rimm EB, Willett WC et al. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:2009-17.
- Correa-Cerro L, Berthon P, Haussler J et al. Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer. *Hum Genet* 1999;105:281-7.
- Habuchi T, Suzuki T, Sasaki R et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res* 2000;60:305-8.
- Blazer DG, Umbach DM, Bostick RM et al. Vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer. *Mol Carcinog* 2000;27:18-23.
- Holick MF. Calcium and vitamin D. Diagnostics and therapeutics. *Clin Lab Med* 2000;20:569-90.