

D-vitaminets fotobiologi – ny aktualitet

Sammendrag

Solen er vår viktigste D-vitaminskilde. Solarier gir også mye D-vitamin. Ultrafiolett stråling omdanner 7-dehydrokolesterol i huden til previtamin D₃, som i løpet av noen timer isomeriserer til D₃-vitamin. D-vitaminet transporteres proteinbundet til leveren og hydroksyleres til kalsidiol, som går til nyrene hvor det hydroksyleres til det antatt aktive hormonet kalsitriol.

Kalsidiolmålinger gir pålitelig informasjon om D-vitaminsstatus. For å unngå rakitt og beinskjørhet bør det være over 12,5 nmol/l i serum. Det optimale nivået ligger antakelig mellom 100 og 250 nmol/l. Skal man oppnå det, kreves et daglig matinntak på 100–200 µg D-vitamin, omtrent det man har i 50–100 g tran, eller ca. to minimum erytemdoser gitt til hele kroppen per uke, tilsvarende 20–40 minutter middagssol midtsommers i Oslo. Tilstrekkelig D-vitamintilførsel ser ut til å redusere hyppigheten av og bedre prognosene ved flere kreftformer.

Insidensreduksjon eller symptomforbedring av andre sykdommer kan trolig også oppnås ved rikelig tilførsel av D-vitamin: hjerte- og karsykdommer, multippel sklerose, diabetes, leddgikt og selvsagt rakitt og beinskjørhet. Virkningsmekanismene er antakelig knyttet til D-vitaminets kjente celledifferensierende- og immunmodulerende effekt. Selv om de fleste av de ca. 250 årlige dødsfallene av hudkreft i Norge skyldes overdreven soling, bør vi antakelig, i lys av alle de positive virkningene av ultrafiolett stråling, revurdere vår restriktive holdning til soling og solariumbruk.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Johan Moan

johan.moan@labmed.uio.no
Avdeling for strålingsbiologi
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
0310 Oslo
og
Fysisk institutt
Universitetet i Oslo
Postboks 1048 Blindern
0316 Oslo

Alina Carmen Porojnicu

Avdeling for strålingsbiologi
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

D-vitaminet finnes i nesten hele plante- og dyreriket. Man vet ikke når det oppstod, men det fantes i tidlige fytoplankton og diatomiske livsformer for mer enn 750 millioner år siden. Det absorberer stråling i samme bølgelengdeområde som proteiner og DNA, og kan ha fungert som en slags solbeskyttelse. I planter lages vitamin D₂ av ergosterol, mens i dyr lages vitamin D₃ når ultrafiolett stråling i bølgelengdeområdet under 300 nm (UV-B) absorberes av 7-dehydrokolesterol i huden. Dyr med pels skiller faktisk ut denne forløperen for kolesterol i svetten. Solstråling omdanner den til vitamin D₃, som dyrene får i seg når de slikker seg. Av dette aner vi hvor viktig D-vitaminet er.

I menneskenes utvikling har D-vitaminet vært av stor betydning. Mange mener, som Loomis, at den hvite huden utviklet seg for at menneskene skulle få nok D-vitamin når de beveget seg fra sin solrike vugge i Afrika nordover til kjøligere strøk med mindre sol (1). Det kan også ha vært en aktør da neanderthalerne for 70 000–35 000 år siden måtte vike plassen for våre forfedre Cro Magnon-menneskene. Dette var i en periode med kaldt og dårlig vær mot slutten av siste istid, og neanderthalerne spiste lite fisk med D-vitamin i. Røntgendiffraksjonstider av beina deres og studier av tenner og kranium antyder rakitt hos mange (2).

Urbaniseringen og den industrielle revolusjon førte til at rakitt ble et stort helseproblem i årene fra ca. 1600 og ut i det 20. århundret både i Europa og i Nord-Amerika. I enkelte byer (Leiden, Boston) kunne opp mot 85 % av barna ha rakitt, eller «den engelske syke», som ofte var betegnelsen (3). Polakken Sniadecki (4) oppdaget i 1820-årene at sol kunne helbrede rakitt. Men medisinerne hadde, den gangen som nå, problemer med å akseptere biofysiske funn. Verden måtte vente til etter den første verdenskrig, da Huldshinsky viste at

strålingen fra en kvikksølvlampe kunne helbrede rakitt (5). Omtrent på samme tid, i 1919, fant Mellanby at rakitt hos hunder kunne helbredes med tran (6). Etter 1920 begynte man å anrike matvarer med vitamin D₂ ved å utsette dem for ultrafiolett stråling (7). Mange underlige forsøk ble gjort: Blant annet ble det funnet at bestråling av rottebur (uten rotter i) hindret rottene fra å få rakitt når de ble oppstallet i dem. Antakelig skyldtes dette at vitamin D₂ ble dannet i matrester eller ekskrementrester i burene, og at rottene fikk vitaminet i seg når de slikket pelsen sin.

Gjennom en fin kombinasjon av grunnforskning, klinisk forskning og folkeopplysning ble rakitt og osteoporose nesten utryddet i løpet av et par årtier. Dessverre ser det ut til at disse beinsykdommene er på fremmarsj igjen (8). Innvandring til Europa og Nord-Amerika av personer med mørk hudtype og Sydens klesvaner kan forklare noe. Men også i enkelte grupper hvite mennesker, særlig blant ungdom og eldre, er det D-vitaminmangel. Skyldes dette kostvaner, eller har advarslene mot overdreven soling nådd feil befolkningsgrupper: engstelige personer i stedet for sol- og solariumdyrkere?

I løpet av de senere årene har D-vitaminet blitt viet oppmerksomhet også av andre grunner: Vi og andre har vist at det antakelig bedrer prognosen av flere kreftformer. Gunstig virkning på en rekke andre sykdommer er også klart dokumentert.

Siden Sniadeckis observasjon av solstrålingens virkning, har vi lært mye om D-vitaminets fotobiofysikk. Dette er hovedtemaet for denne artikkelen, der vi også skal se litt på hvor mye D-vitamin en bestemt sol- eller solariumdose gir. Vi skal sammenlikne disse D-vitaminmengdene med dem oralt inntak gir. Spørsmål som angår hvilke D-vitaminmetabolitter som virker mot rakitt og kreft, og om de samme dosene bør anbefales for alle formål, vil også bli berørt. Virkningsmekanismene vil bli oppsummert på slutten av artikkelen.

! Hovedbudskap

- Tilstrekkelig tilførsel av D-vitamin har gunstige helseeffekter
- Det er grunn til å revurdere vår restriktive holdning til soling og solariumsbruk

Fotosyntesen av D-vitamin i huden

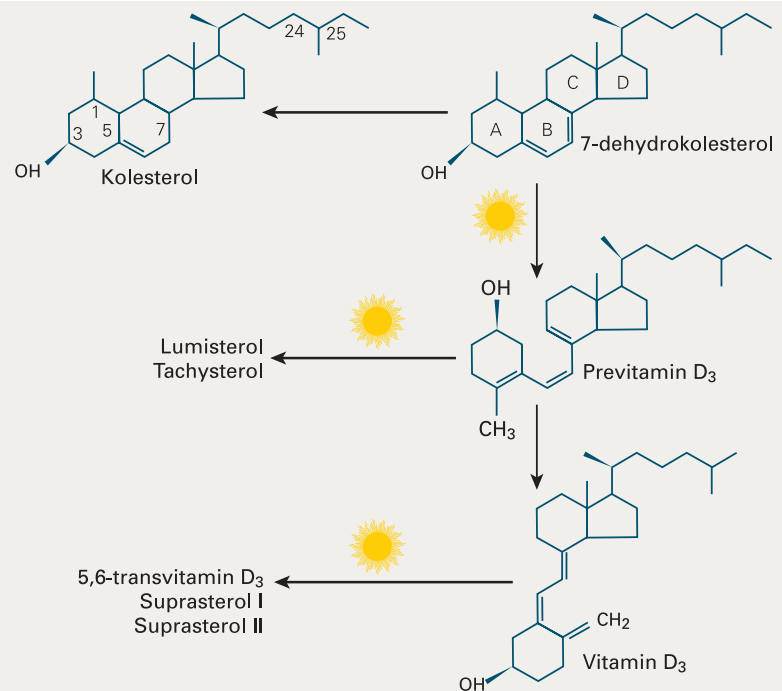
7-dehydrokolesterol (en metabolitt i kolesterolbiosyntesen) lages i betydelige mengder i huden på de fleste virveldyr. Hos mennesket finnes det omtrent 0,1–0,2 mg/cm² i dermis, 0,1–1 mg/cm² i basallaget og 0,7–1,5 mg/cm² i epidermis (9). Ettersom hudtykkelsen avtar med alderen, avtar også mengden 7-dehydrokolesterol, fra 1,7 mg/cm² i 25-årsalderen til ca. 0,3–0,8 mg/cm² i 80-årsalderen. Men fotobiosyntesen av D-vitamin avtar ennå raskere enn dette, med omtrent en faktor fire fra 20–30-årsalderen til 60–80-årsalderen (10). 7-dehydrokolesterol absorberer ultrafiolett stråling og blir til previtamin D₃ (fig 1). På grunn av at strålingen avtar raskt i intensitet nedover i huden, kan bare 2 % omdannes i dermis, mot 20–30 % i epidermis. Hudfarge spiller en stor rolle. Svarte afrikanere trenger 6 ganger mer stråling for å produsere en viss mengde D-vitamin enn hvite europeere trenger (11). Solarier, særlig UV-B-solarier, er effektive D-vitaminprodusenter, mens solkrem med høy beskyttelsesfaktor blokkerer produksjonen helt (12).

Aksjonsspekteret for danning av previtamin D₃ er nær likt absorpsjonsspekteret for 7-dehydrokolesterol og har en topp ved ca. 295 nm (13). Previtaminet er selv fotolabilt og danner de inaktive produktene lumisterol og tachysterol under bestråling (fig 1). Bestrålingsbølglengden bestemmer hvor mye som dannes av de enkelte produktene. Ved 295 nm får man en likevektsblanding med 60–70 % previtamin D₃, mens solstråling gir maksimalt 15–20 % previtamin D₃, uansett hvor lenge man er i solen (13). Allerede etter 10–15 minutters ekvatorsol er maksimalnivået nådd. Deretter dannes bare lumisterol (11). Lumisterol produseres helt til det meste av 7-dehydrokolesterolageret er brukt opp. Sol er altså ikke den beste strålingskilden. Et solarium med spektrum rundt 295 nm ville ha gjort bedre nytte med henblikk på optimal D-vitaminproduksjon.

7-dehydrokolesterol ligger inneklemt mellom polare hoder av langkjedede fettsyrer i alle membraner i huden (14). Først dannes 5,6-cis,cis-isomeren av previtamin D₃. Denne er meget ustabil i løsning og går umiddelbart over i 6-trans,cis-isomeren, som ikke kan danne D-vitamin. Men, takket være den romlige restriksjonen i cellemembranene, er 5,6-cis,cis-isomeren stabil i huden inntil den danner D-vitamin i en termisk reaksjon.

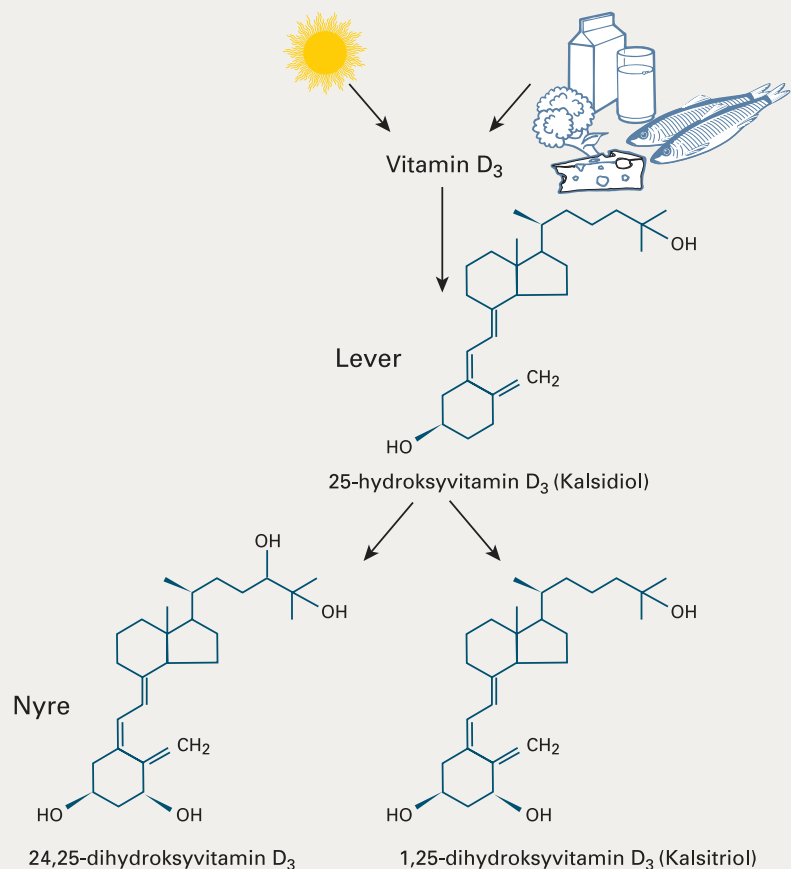
Hastigheten av den termiske reaksjonen som gir D-vitamin, øker raskt med temperaturen. Den er halvferdig etter 2–3 dager ved 25 °C og etter ca. 12 timer ved 37 °C (15). Siden reaksjonen foregår nederst i epidermis, nær vaskulaturen, påvirkes den lite av omgivelsestemperaturen. Men for vekselvarme dyr går det sakte når det er kaldt! D-vitaminet er også fotolabilt. Mens det er i huden brytes det ned av stråling i samme bølglengdeområde som aksjonsspekteret for

Figur 1



Hovedkilden til vitamin D er i solbestrålt hud. Utgangsstoffet er 7-dehydrokolesterol som solstrålingen omdanner til vitamin D via previtamin D som vist på figuren. Både previtamin D og vitamin D kan degraderes av solstråling

Figur 2



Vitamin D blir hydroksylert i leveren til kalsidiol og i nyrene videre til kalsitriol og 24,25 dihydroksyvitamin D

Tabell 1 Kalsidiolnivåer relatert til helsestatus

Kalsidiolkonsentrasjon i serum (nmol/l)	Status
Under 12,5	Alvorlig mangel
12,5–50	Utilstrekkelig
50–100	Lavere enn ønskelig
100–250	Optimalt område
Over 250	Toksiske virkninger, hyperkalsimi

danning av previtamin D₃. Da dannes produktene 5,6-trans-vitamin D₃ og suprasterol I og II, som antas å være virksomme i psoriasisbehandling.

Loomis (1) foreslo at det høye melanininnholdet i epidermis hos afrikanerne fungerte som en beskyttelse mot D-vitaminforgiftning som kunne følge av sterk sol. Men ingen har sett noen slik «solforgiftning» og det er rimelig å tro at fotolabiliteten av previtamin D₃ og vitamin D₃ forhindrer det (16). D-vitaminet fraktes i sikkerhet inn i mørket i kroppen bundet til et protein i blodet (D-bindende protein, et gruppespesifikt alfaglobulin) og går til leveren (15). Jo nærmere kapillærene D-vitaminet dannes, desto raskere kommer det i sikkerhet.

D-vitaminets biokjemi

I leveren hydrolyseres D-vitaminet til kalsidiol (fig 2). Normalt er det 30–100 nmol/l kalsidiol i serum. Denne metabolitten regnes som en pålitelig indikator på D-vitaminstatus, og måles i de fleste undersøkelser. Den går videre med blodet til nyrene, der den ved hjelp av et cytokrom P-450-enzym får ennå en hydroksylgruppe og blir til kalsitriol. Det kan dannes to isomere former av det i leveren: 24,25-dihydroksyvitamin D₃ og 1,25-

dihydroksyvitamin D₃. Ved lave D-vitaminnivåer produseres bare det sistnevnte, som hittil er regnet som det aktive hormonet både ved beinmetabolisme og andre funksjoner. Ved tilfredsstillende D-vitaminnivåer stimulerer 1,25-isomeren produksjon av 24,25-isomeren. Det er uenighet om den biologiske virkningen av denne (17).

En rekke organer og cellyper har reseptorer for kalsidiol og kan produsere kalsitriol (18). Nyrene regnes imidlertid som viktigst. Aktiviteten til hydroksylasen som produserer kalsitriol, stimuleres positivt av hydrogen-, fosfat- og kalsiumioner samt av parathyroidhormon, østrogen, prolaktin, insulin, kalsitonin, veksthormon og glukokortikoider, og negativt av kalsitriol selv. Kalsium og kalsitriol har negative reguleringsfunksjoner på parathyroidhormonet. Både kalsidiol og kalsitriol påvirker en rekke cellyper (3).

D-vitaminets virkning på celledifferensiering og tumorprogresjon er grundig dokumentert (17, 19). Hittil har kalsidiol blitt regnet som lite viktig i forhold til kalsitriol, «det aktive hormonet». Nyere forskning viser at dette kan være galt, eller i alle fall ikke generelt gyldig. Våre egne funn viser at progresjon av en rekke tumortyper er best når kalsidiolnivået er høyt (20–22). Det er funnet at den molare effektiviteten av kalsitriol i noen tilfeller er 125–400 ganger større enn effektiviteten av kalsidiol (23), og ikke alltid 2 000 ganger høyere som før trodd (24). Med et molart forhold på 500–1 000 mellom kalsidiol og kalsitriol i serum (18) ville kalsidiol bidra med 15–30 % av den biologiske virkningen om effektivitetsforholdet var 2 000, og hele 70–90 % ved et effektivitetsforhold på 125–400. I tråd med dette har man nylig funnet en klar korrelasjon mellom kalsidiolkonsentrasjonen i serum hos mennesker og kalsiumopptaket, men ingen slik korrelasjon

mellom kalsitriolkonsentrasjonen og kalsiumopptaket (25–28). Endelig er det funnet at hyppigheten av en rekke D-vitaminrelaterte sykdommer varierer med årstiden, og variasjonen er invers av den kalsidiolvariasjonen vi og andre har funnet (våre upubliserte data, 29–32). På grunn av den strenge reguleringsmekanismen i kroppen varierer ikke kalsitriolnivået med årstiden.

Hva er optimal D-vitaminstatus?

Alder, kjønn og fysiologiske forhold, som graviditet, amming, overvekt og abnormaliteter i kalsiummetabolismen, avgjør hva som er optimal D-vitaminstatus hos den enkelte. Videre er det rimelig å tro at denne vil være forskjellig om man betrakter kalsiummetabolisme eller en av de sykdommene der vi vet D-vitaminet er involvert (kreft, multipel sklerose, leddgikt, diabetes, hjerte- og karsykdommer m.fl.).

I nesten all tilgjengelig litteratur angis kalsidiolnivåer i serum, mens det er fokusert på kalsitriolets betydning for rakitt, osteoporose og generell kalsiummetabolisme. De fleste forskere mener et kalsidiolnivå på 70–80 nmol/l vil kunne forebygge beinskjørhet (33). I en stor oversiktsartikkel angir Zittermann (18) (tab 1) relevante kalsidiolnivåer, med referanse til beinsykdommer og myopati.

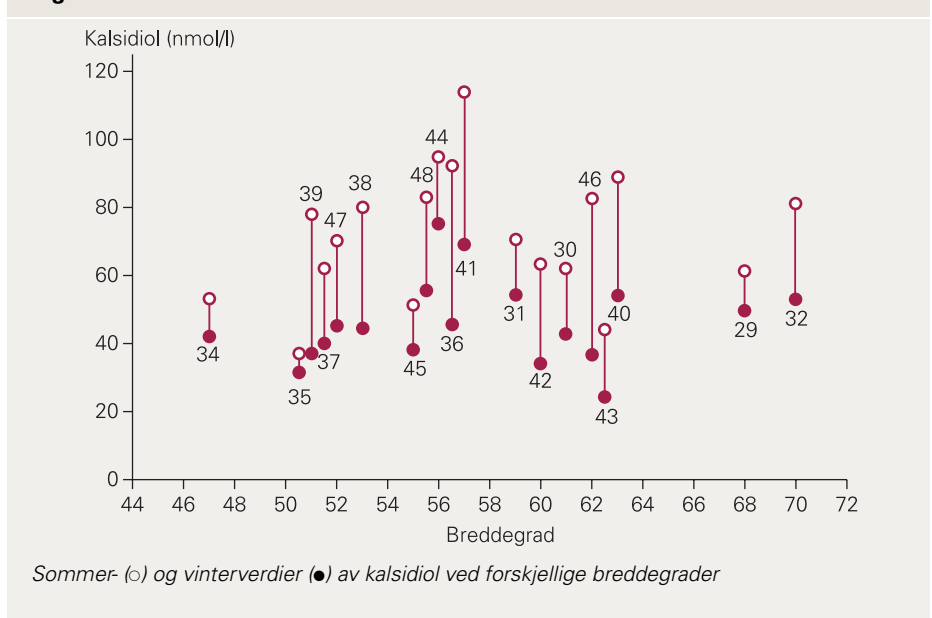
Dersom disse verdiene er riktige, har vi D-vitaminmangel i store befolkningsgrupper i Vesten. Dette er åpenbart hvis man ser på verdiene vist på figur 3, alle fra vestlige land (29–32, 34–38). Særlig er vinterverdiene lave. Hos eldre mennesker i flere land er skremme lave nivåer målt, ca. 18 nmol/l i Sveits og under 10 nmol/l i Frankrike. For barn i Brasil (8° S) er sommer- og vinterverdiene like, rundt 105 nmol/l. Hos slørbærende kvinner i solrike Tyrkia finner man også under 10 nmol/l (18). I Norge ligger gjennomsnittsverdiene rundt 50 nmol/l. Det synes å være en nord-sør-gradient av kalsidiolverdiene hos friske personer. Verdiene ved 50–70° N ligger rundt 40–50 nmol/l, mens sør for 30° N ligger de over 70 nmol/l (A. Zittermann, personlig meddelelse). Andre primater synes å ha høyere verdier enn mennesker. Eksempelvis er det over 450 nmol/l kalsidiol i serum hos rhesusaper (39).

Vi vet lite om hvilke kalsidiolnivåer som virker positivt ved kreft. Siden gjennomsnittsverdiene er rundt 50 nmol/l om vinteren og 70 nmol/l om sommeren, og siden dette gir utslag i kreftprognose, kan vi anta at optimale verdier ligger over 50 nmol/l, i samsvar med tabell 1.

Tilførsel av D-vitamin fra sol og kost

På våre breddegrader gir sol nesten ikke UVB-stråling om vinteren. Det produseres neglisjerbare mengder D-vitamin i månedene fra november til tidlig i april (16). En rekke kalsidiolundersøkelser er gjort i forskjellige land, og 30–200 % høyere sommerver-

Figur 3



dier enn vinterverdier er funnet (fig 3). Vi finner nå omtrent det samme som ble funnet i en tidlig publikasjon fra Tromsø (32). Fotosyntesen gir rundt 30 % høyere D-vitaminproduksjon i Sør-Norge enn i Nord-Norge (21). Inntaket av D-vitamin er omtrent 20 % større i nordre handelsdistrikt enn i de andre (40). D-vitamininntaket kompenseres altså for manglende sol i nord (21). Betrachtinger som dette kan være nyttige når sol skal sammenliknes med kost. Mer spesifikke undersøkelser er imidlertid utført.

For å se hvor stor økning i kalsidiolnivået et gitt inntak gir, kan vitamin D₂ nyttes, siden det normale nivået av D₂-kalsidiol er nær null. Et daglig tilskudd på 1,3–1,4 µg D₂ per kg kroppsvekt (barn, 22 kg) gav et D₂-kalsidiolnivå på 71 nmol/l om vinteren (når D₃-kalsidiolnivået var 25 nmol/l) og 43 nmol/l om sommeren når D₃-kalsidiolnivået var 62,5 nmol/l (41). Altså er det i denne undersøkelsen ikke linearitet; jo høyere det opprinnelige kalsidiolnivået er, desto mindre tilskudd får man av å spise en gitt mengde D-vitamin. Vi bør ta med i betraktningen at vitamin D₃ synes å være 70 % mer effektiv enn vitamin D₂ (41). Det er samsvar mellom denne undersøkelsen og en annen (42). Ett µg D₃ per dag i ca. to måneder gav en kalsidioløkning på 0,7 nmol/l, og økningen var her lineær. Daglige kosttilskudd på 25, 125 og 250 µg vitamin D₃ gav kalsidioløkninger (over startverdiene på ca. 70 nmol/l) på henholdsvis 18, 82 og 135 nmol/l hos friske menn. For å opprettholde sommerverdiene gjennom vinteren trengte man et kosttilskudd på 13,5 mg per dag. I andre undersøkelser finner man liknende resultater (43). For personer med D-vitaminmangel (kalsidiolnivå rundt 20 nmol/l) gir et daglig tilskudd på 10 µg en større kalsidioløkning, opp mot 40 nmol/l i løpet av tre måneder (44). Et tilsvarende D-vitamin tilskudd til unge, friske menn gav en kalsidioløkning på bare 11 nmol/l (45). I denne undersøkelsen fant man en lineær kalsidioløkning helt opp til et daglig tilskudd på 1 250 µg D-vitamin. Etter åtte uker gav dette tilskuddet, tilsvarende 600 g tran, 643 nmol/l kalsidiol i serum. D-vitamin lagres i fettvev, og overvektige personer trenger et høyere inntak enn andre for å oppnå et forsvarlig kalsidiolnivå. Overvektige har ofte D-vitaminmangel (46).

Hvor lenge man trenger å være i solen for å få nok D-vitamin, avhenger av en rekke faktorer: hudtype, eksponert kroppsflate, tid på dagen og året og skylag. Ozonlaget kan variere, men slike variasjoner påvirker UV-strålingen mye mindre enn skylaget. Snødekke, derimot, er viktig, siden snø nesten fordobler UV-intensiteten. For å forenkle alt dette kan vi angi soldoser i minimum erytemdoser. Disse avhenger av hudtypen. Minimum erytemdose i middagssol, midtsommers i Norge strekker seg fra få minutter for hudtype I til flere timer for hudtype VI. Alle bør vite omtrent hvor mye de tåler, kjenne

sin egen minimum erytemdose. Denne er viktig også når det gjelder solarier. En bør merke seg at det er den samme delen av spekteret som gir solbrenthet, hudkreft, pigmentering og D-vitamin. Suberytemale doser gir rikelig med D-vitamin dersom store kroppsarealer eksponeres. Eldre personer, eksponert på hender og ansikt, fikk etter daglige UV-doser tilsvarende 15 minutter middagssommersol (47). Videre eksponering i sju måneder til dobbelt så store daglige doser gav et kalsidiolnivå på 36 nmol/l. Den totale soldosen dette tilsvarer, er mindre enn den en person med innendørs yrke får i løpet av et år i England (48).

En liknende undersøkelse utført i Nederland (44), også blant eldre personer, viste i løpet av tre måneder en kalsidioløkning fra 18 til 60 nmol/l. Her var eksponeringsarealet større (30 × 30 cm på ryggen) men ukedosen var mindre enn i den engelske undersøkelsen (ca. 1 time middagssol mot 2,5 timer middagssol). Den nederlandske undersøkelsen viste at 1,5 minimum erytemdose per uke gitt til 1 000 cm² gav like mye kalsidiol som et daglig kostinntak på 10 µg per dag, eller omtrent 5 g tran. Tre minimum erytemdoser (en times middagssol per uke) gitt som helkroppsbestråling over åtte uker til psoriasis-pasienter gav en kalsidioløkning fra ca. 50 til ca. 200 nmol/l (49). 0,7 minimum erytemdose gitt til hele kroppen tre ganger per uke (ukedose tilsvarende i underkant av en time) i seks uker, økte kalsidiolnivået fra 55 til 150 nmol/l (14). Tre minimum erytemdoser gitt som engangsbestråling til hele kroppen gav etter en uke ca. 25 nmol/l kalsidiol. En minimum erytemdose gitt som engangsbestråling til hele kroppen tilsvarte et kostinntak på omtrent 400 µg vitamin D₂ (50). Regner vi litt på disse dataene, finner vi at en times middagssol midtsommers gitt til hele kroppen og fordelt over en uke, gir et kalsidiolnivå mellom 70 og 150 nmol/l over nivået i skyggen. Dette tilsvarer et daglig kosttilskudd på 100–200 µg per dag, altså hele 50–100 g tran! Eldre, mørkhudede og overvektige personer får en mindre kalsidioløkning enn andre av en gitt tid i sol eller solarium.

Solarier

Solarier er meget effektive D-vitaminproducenter. Forskjellige bølgelengder virker med forskjellig effektivitet. Det går fint an, som nevnt ovenfor, å lage et solarium med et som gir en mye mer effektiv produksjon av D-vitamin fra 7-dehydrokolesterol enn solen gir. UV-A-solarier kan gi en viss brunhet, men er trolig lite effektive D-vitaminproducenter (51). Siden UV-A kan være knyttet til melanominduksjon, burde antakelig UV-B-solarier foretrekkes. Nylig fant vi at UV-B-behandling for psoriasis, så vel som bruk av ordinære solarier med doser godt under erytemgrensen gav betydelig økning av kalsidiolnivået (upubliseret data).

Solkremer

De fleste solkremer absorberer eller tilbakesprenger UV-B, og det er vist at de så godt som eliminerer D-vitaminproduksjonen under soleskponering (12).

Sol, D-vitamin og kreft

Det finnes en rekke holdepunkter fra celleeksperimenter, dyreforsøk og epidemiologi som viser at D-vitamin beskytter mot, eller i alle fall forbedrer prognosen av, en rekke kreftformer. Eksempelvis er det nord-sørgradienter av både insidens og dødsrate ved prostata-, bryst- og colonkreft (52–56). Det er en sammenheng mellom risiko for prostatakreft og liten soleskponering tidligere i livet (57). Personer som er blitt solbrente som barn, har mindre risiko for å få både Hodgkins og non-Hodgkins lymfom (58). Til og med prognosen av kutant, malignt melanom er best for personer som har en solbrenthetshistorie bak seg eller som har klare solskader i huden rundt melanomene (59). Dette står i sterk kontrast til induksjon av melanomer, siden solbrenthet i barndommen ser ut til å være en risikofaktor for melanom.

Vi har funnet at det er en klar årstidsvariasjon i prognosen av de nevnte kreftformene (20–22). Treårsoverlevelsen er 15–30 % bedre for sommer/høst-diagnoser enn for vinter/vår-diagnoser. Dette er i samsvar med de solgenererte D-vitaminnivåene. Bruk av UV-B-solarier har sannsynligvis en liknende beskyttende virkning. D-vitaminets celledifferensierende effekt kan være den viktigste virkningsmekanismen.

Andre sykdommer

Rakitt og beinskjørhet er klart knyttet til D-vitaminmangel. Det ser ut til at beinskjørhet og muskelsvinn er på fremmarsj i flere befolkningsgrupper (eldre, innvandrere). En rekke nyere undersøkelser viser med betydelig tyngde at solstråling, sannsynligvis via D-vitaminsyntese i hud, har følgende positive helsevirkninger:

- Reduksjon av høyt blodtrykk og insidens av hjerte- og karsykdommer (51, 60)
- Forbedring av symptomene ved multipel sklerose (61, 62)
- Reduksjon av insidensen av diabetes (63)
- Forbedring av symptomene ved leddgikt (64)

Flere av disse sykdommene er av autoimmun karakter, og man regner med at sol virker via D-vitaminets kjente immunregulerende effekter (65).

Konklusjon

Solstråling er vår viktigste D-vitaminkilde, også ved nordlige breddegrader som her i Norge. En tilstrekkelig D-vitamin tilførsel er gunstig både for lav forekomst, god prognose og reduserte symptomer av en rekke sykdommer, deriblant kreft. Optimale D-vitaminsdoser gjennom mat og sol er trolig

mye høyere enn hittil antatt. En spiseskje tran per dag eller noen minutters sol til ansikt og hender er for lite. Vår restriktive holdning til sol og solarier bør revurderes.

Manuskriptet ble godkjent 3.3. 2006.

Litteratur

1. Loomis WF. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science* 1967; 157: 501–6.
2. Ivanhoe F. Was Virchow right about Neandertal? *Nature* 1970; 227: 577–9.
3. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism and clinical application. I: Favus MJ, red. *Primer of the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5 utg. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2003.
4. Sniadecki J, Jerdrzej Sniadecki (1768–1838) on the cure of rickets (1840); cited in Mozolowski W. *Nature* 1939; 143: 121–4.
5. Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch kunstliche Honensonne. *Dtsch Med Wochenschr* 1919; 45: 712–3.
6. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919; 1: 407–12.
7. Steenbock H, Black A. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultraviolet light. *J Biol Chem* 1924; 61: 408–22.
8. Welch TR, Bergstrom WH, Tsang RC. Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr* 2000; 137: 143–5.
9. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536–8.
10. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2: 1104–5.
11. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211: 590–3.
12. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165–8.
13. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science* 1982; 216: 1001–3.
14. Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 3124–6.
15. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980; 210: 203–5.
16. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 882–7.
17. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980–91.
18. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552–72.
19. Mehta RG, Mehta RR. Vitamin D and cancer. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 252–64.
20. Robsahm TE, Tretli S, Dahlback A et al. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 149–58.
21. Moan J, Porojnicu AC, Robsahm TE et al. Solar radiation, vitamin D and survival rate of colon cancer in Norway. *J Photochem Photobiol B* 2005; 78: 189–93.
22. Porojnicu AC, Robsahm TE, Hansen Ree A et al. Season of diagnosis is a prognostic factor in Hodgkin lymphoma. A possible role of sun-induced vitamin D. *Br J Cancer* 2005; 93: 571–4.
23. Colodro IH, Brickman AS, Coburn JW et al. Effect of 25-hydroxy-vitamin D3 on intestinal absorption of calcium in normal man and patients with renal failure. *Metabolism* 1978; 27: 745–53.
24. Trummel CL, Raisz LG, Blunt JW et al. 25-hydroxycholecalciferol: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Science* 1969; 163: 1450–1.
25. Reasner CA, Dunn JF, Fetchick DA et al. Alteration of vitamin D metabolism in Mexican-Americans. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 13–7.
26. Bell NH, Epstein S, Shary J et al. Evidence of a probable role for 25-hydroxyvitamin D in the regulation of human calcium metabolism. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 489–95.
27. Francis RM, Peacock M, Storer JH et al. Calcium malabsorption in the elderly: the effect of treatment with oral 25-hydroxyvitamin D3. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 391–6.
28. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ et al. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 406–11.
29. Brustad M, Alsaker E, Engelsen O et al. Vitamin D status of middle-aged women at 65–71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr* 2004; 7: 327–35.
30. Mowe M, Bohmer T, Haug E. Vitamin D-mangel hos eldre sykehusinnlagte og hjemmeboende i Oslo. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3929–31.
31. Sem SW, Sjoen RJ, Trygg K et al. Vitamin D status of two groups of elderly in Oslo: living in old people's homes and living in own homes. *Compr Gerontol [A]* 1987; 1: 126–30.
32. Vik T, Try K, Stromme JH. The vitamin D status of man at 70 degrees north. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40: 227–32.
33. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713–6.
34. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S et al. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int* 2004; 15: 447–51.
35. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD et al. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 755–63.
36. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N et al. 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 (suppl 1): S97–103.
37. Finch PJ, Ang L, Colston KW et al. Blunted seasonal variation in serum 25-hydroxy vitamin D and increased risk of osteomalacia in vegetarian London Asians. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 509–15.
38. Hine TJ, Roberts NB. Seasonal variation in serum 25-hydroxy vitamin D3 does not affect 1,25-dihydroxy vitamin D. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 31–4.
39. Shinki T, Shiina Y, Takahashi N et al. Extremely high circulating levels of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in the marmoset, a new world monkey. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 114: 452–7.
40. Institutt for ernæringsforskning. Rapport nr. 30. Oslo: Institutt for ernæringsforskning, Universitetet i Oslo, 1983.
41. Zittermann A. Serum 25-hydroxyvitamin D response to oral vitamin D intake in children. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 496–7.
42. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204–10.
43. Dawson-Hughes B. Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1763–6S.
44. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1238–42.
45. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S et al. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 1998; 8: 222–30.
46. Bell NH, Epstein S, Greene A et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370–3.
47. Chuck A, Todd J, Diffey B. Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 168–71.
48. Diffey BL. Human exposure to ultraviolet radiation. *Semin Dermatol* 1999; 9: 2–10.
49. Prystowsky JH, Muzio PJ, Sevran S et al. Effect of UVB phototherapy and oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) on vitamin D photosynthesis in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 690–5.
50. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA et al. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med* 1982; 306: 722–5.
51. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709–10.
52. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70: 2861–9.
53. Grant WB. Geographic variation of prostate cancer mortality rates in the United States: Implications for prostate cancer risk related to vitamin D. *Int J Cancer* 2004; 111: 470–1.
54. Gorham ED, Garland FC, Garland CF. Sunlight and breast cancer incidence in the USSR. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 820–4.
55. Garland FC, Garland CF, Gorham ED et al. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990; 19: 614–22.
56. 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* 2002; 59: 257–62.
57. John EM, Schwartz GG, Koo J et al. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of advanced prostate cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 5470–9.
58. Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M et al. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 199–209.
59. Berwick M, Armstrong BK, Ben Porat L et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 195–9.
60. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150–6.
61. McLeod JG, Hammond SR, Hallpike JF. Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSW and SA survey results. *Med J Aust* 1994; 160: 117–22.
62. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53: 1711–8.
63. Karvonen M, Jantti V, Muntoni S et al. Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia. *Diabetes Care* 1998; 21: 1101–9.
64. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 230–3.
65. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181–2: 71–8.