

11. Niskanen P, Jaaskelainen J. Anorexia nervosa: treatment results and prognosis. *Psychiatria Fennica* 1974; 257-263.
12. Pierloot R, Vandereycken W, Verhaest S. An in-patient program for anorexia nervosa patients. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66: 1-8.
13. Steinhausen H-C, Glanville K. Follow-up studies of anorexia nervosa: a review of research findings. *Psychol Med* 1983; 13: 239-249.
14. Hall A, Slim E, Hawker F, Salmond C. Anorexia nervosa: long-term outcome in 50 female patients. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 407-413.
15. Touyz SW, Beumont PJV. Anorexia nervosa: a follow-up investigation. *Med J Aust* 1984; 141: 219-222.
16. Urban Foundation. *Population Trends: Demographic Projection Model* Braamfontein: Urban Foundation, 1990.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. Washington, DC: APA, 1980.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed, revised. Washington, DC: APA, 1987.
19. Garner DM, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979; 9: 273-279.
20. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med* 1982; 12: 871-878.
21. Morgan HG, Hayward AE. Clinical assessment of anorexia nervosa: the Morgan-Russell outcome assessment schedule. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 367-371.
22. Russell GFM, Szmukler GI, Dare C. An evaluation of family therapy in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 1047-1056.
23. Zung WVK. The Depression Status Inventory: an adjunct to the Self-Rating Depression Scale. *J Clin Psychol* 1972; 28: 539-543.
24. Hsu LKG. Outcome and treatment effects. In: Beumont PJV, Burrows GD, Casper RC, eds. *Handbook of Eating Disorders. Part 1 - Anorexia and Bulimia Nervosa*. Amsterdam: Elsevier, 1987.
25. Steinhausen H-C, Glanville K. A long-term follow-up of adolescent anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 68: 1-10.
26. Nelson SH, Grunebaum G. Ethical issues in psychiatric follow-up studies. *Am J Psychiatry* 1972; 128 (11): 1358-1362.
27. Jenkins ME. An outcome study of anorexia nervosa in an adolescent unit. *J Adolesc* 1987; 10: 71-81.
28. Rosenvinge JH, Moulard SO. Outcome and prognosis of anorexia nervosa: a retrospective study of 41 subjects. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 92-97.
29. Morgan HG, Russell GFM. Value of family background and clinical features as predictors of long-term outcome in anorexia nervosa: four-year follow-up study of 41 patients. *Psychol Med* 1975; 5 (4): 355-371.
30. Hsu LKG, Crisp AH, Harding B. Outcome of anorexia nervosa. *Lancet* 1979; 1: 61-65.
31. Patton G. The course of anorexia nervosa (editorial). *BMJ* 1989; 299: 139-140.
32. Hsu LKG. Outcome of anorexia nervosa: a review of the literature (1954-1978). *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1041-1046.
33. Beresin EV, Gordon C, Herzog DB. The process of recovering from anorexia nervosa. *J Am Acad Psychoanal* 1989; 17 (1): 103-130.
34. Van der Spuy Z. Endocrine consequences of undernutrition. *CME/VMO* 1990; 8: 261-267.
35. Anderson AE, Morse CL, Santmyer KS. Inpatient treatment of anorexia nervosa. In: Garner DM, Garfinkel PE, eds. *Handbook of Psychotherapy for Anorexia Nervosa and Bulimia*. New York: Guilford Press, 1985; 311-343.
36. Gomez J, Dally P. Psychometric rating in the assessment of progress in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 290-296.
37. Rouah A. Anorexia nervosa. *Psychotherapie* 1980; 6 (3): 17-28.
38. Beumont PJ, George GCW, Smart DE. 'Dieters' and 'vomitters' and 'purgers' in anorexia nervosa. *Psychol Med* 1976; 6: 617-632.
39. Smart DE, Beumont PJV, George GCW. Some personality characteristics of patients with anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1976; 128: 57-60.
40. Schwartz DM, Thompson MG. Do anorectics get well? Current research and future needs. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 319-323.
41. Garner AF, Marcus RN, Halmi K, Loranger AW. DSM III-R personality disorders in patients with eating disorders. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1585-1591.
42. Hall A, Crisp AH. Brief psychotherapy in the treatment of Anorexia nervosa: preliminary findings. In: Darby PL, ed. *Anorexia Nervosa: Recent Developments in Research*. New York: AR Liss, 1983.
43. Burns T, Crisp AH. Outcome of anorexia in males. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 319-325.
44. Bruch H. Anorexia nervosa: therapy and theory. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1531-1538.
45. Norris DL. Clinical diagnostic criteria for primary anorexia nervosa. *S Afr Med J* 1979; 56: 987-993.
46. Nwaefuna A. Anorexia nervosa in a developing country. *Br J Psychiatry* 1982; 138: 270-272.
47. Gregory LD, Buchan T. Anorexia nervosa in a black Zimbabwean. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 326-330.
48. Swartz L. Anorexia nervosa as a culture-bound syndrome. *Soc Sci Med* 1985; 20 (7): 725-730.
49. McFarlane AC. The chronic outcome in anorexia nervosa (Editorial). *Med J Aust* 1984; 141: 207-208.
50. Nasser M. Eating disorders: the cultural dimension. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1988; 23: 184-187.
51. Nogami Y, Yabana F. On Kibarashi-gui (binge eating). *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1977; 31 (2): 159-166.

Die verwantskap tussen tuberkulose, vitamien D, kalsium en VIGS

'n Boodskap vir Suid-Afrika?

J. DE V. LOCHNER, D. J. SCHNEIDER

Abstract The converging epidemics of tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the RSA and their expected catastrophic interaction afford an ideal opportunity for well-planned and essential research by clinicians, molecular biologists, epidemiologists and other health workers.

The enigmatic relationship between tuberculosis, vitamin D and calcium is a field of study which should be considered urgently. An optimal vitamin D status not only assures sound calcium-phosphorus homeostasis, but is also essential for maximal immune competency. Hypovitaminosis D probably predisposes towards vulnerability to tuberculosis due to deficient monocyte-macrophage function. In contrast, hypervitaminosis D

can correct this deficiency, but would do so at the cost of both B- and T-lymphocyte efficiency. One example of such a state is the endogenous overproduction of activated vitamin D by γ -interferon-activated monocytes, tissue macrophages and granulomatous tissue in tuberculosis. This would not only cause the coincidental hypercalcaemia, but may also complicate the effective co-ordination of monocyte-lymphocyte interaction and consequently compromise an appropriate immune response.

It can reasonably be expected that the raised plasma interferon levels in the AIDS patient may trigger similar vitamin D-related pathophysiological processes. It is proposed that the ideal situation for enhanced vulnerability to tuberculosis in the AIDS patient will have been created if the known destructive effects of the human immunodeficiency virus on CD4-positive lymphocytes act synergistically with the vitamin D-mediated complications listed above.

Departement Geneeskundige Fisiologie en Biochemie, Universiteit van Stellenbosch, Tygerberg, KP

J. DE V. LOCHNER, D.SC., M.B. CH.B., G.K.I. (S.A.)
D. J. SCHNEIDER, Student Intern

Die tuberkulose-epidemie wat tans die RSA¹ teister neem 'n verbysterende omvang onder die mobiele bevolkingsektor van swart hostelbewoners aan,² 'n verskynsel wat ernstige epidemiologiese implikasies inhou vir die gevestigde inwoners van daardie gebiede. Terselfdertyd tref die wêreldwye pandemie van die verworwe immuungebreksindroom (VIGS) veral die heteroseksuele swart sektor in die RSA met 'n geprojekteerde piek-infeksiesyfer van 30 - 40% van die seksueel aktiewe groep.³ VIGS-pasiënte toon 'n byna 500-maal hoër insidensie van tuberkulose as die algemene bevolking⁴ en sal volgens ervaring in die buiteland⁵ omvangryke diagnostiese, terapeutiese en voorkomende dilemmas skep.

Hierdie interaksie tussen die twee epidemies impliseer dat die RSA in die volgende dekade 'n ontplofing in die insidensie van tuberkulose kan verwag. Teen hierdie agtergrond moet beleidmakers en die navorsingsgemeenskap dringend kennis neem van nuwe insigte wat lig kan werp op faktore wat moontlik 'n modifiserende rol mag speel in die behandeling en selfs die voorkoming van hierdie potensiële katastrofes, sowel as van die navorsingsgeleenthede wat daardeur geskep word.

'n Belangrike voorbeeld van sodanige verfrissende perspektiewe is die besondere verwantskap tussen tuberkulose, vitamien D en kalsium, wat veral gedurende die afgelope dekade blootgelê is met behulp van kliniese, epidemiologiese en gesofistikeerde laboratoriumnavorsing. Dit het onder andere gebyk dat optimale bloedvlakke van vitamien D essensieel is vir die normale funksionering van die immuunstelsel.⁶ So byvoorbeeld mag 'n vitamien D-tekort predisponer tot vatbaarheid vir infeksies,⁶ vermoedelik ook tuberkulose,⁷ wat onder andere bekamp word deur monosiet-makrofaagaksies. In teenstelling met voorgaande, is die endogene oorproduksie en gevolglike oormaat van geaktiveerde vitamien D₃ ook nie optimaal nie, aangesien dit kan bydra tot versteuring van die monosiet-limfosietverhouding⁸ en tot die hiperkalsemie wat in sekere granulomateuse siektes soos tuberkulose waargeneem is.⁸

Vitamien D of kalsiferol

Bronne

Vitamien D₃* is 'n vetoplosbare hormoon wat endogeen in die menslike vel gevorm word deur bestraling met ultravioletlig (golflengte 290 - 315 nm).⁸ Oorproduksie van vitamien D₃ word deur fotolise na onaktiewe afbreekprodukte voorkom, terwyl produksie onder andere gerem word deur toename in afstand vanaf die ewenaar, lugbesoedeling en velpigmente, veral melanien.⁹ Eksogene vitamien D₃ (o.a. uit vislewer) en vitamien D₂ (kunsmatig voorberei deur ultravioletbestraling van ergosterol, 'n cholesterolderivaat uit plante) is in die dieet teenwoordig.

Aktivering en uitskeiding

Beide vitamien D₂ en D₃ is biologies onaktief en word deur twee agtereenvolgende hidroksilasestappe tot 25-hidroksivitamien D (25-OH-D) in die lewer¹⁰ en 1,25-dihidroksivitamien D (1,25-(OH)₂-D) in hoofsaaklik die nierparenchium geaktiveer.¹¹ Die sterkste stimuli vir die renale 1- α -hidroksilase is 'n stygende konsentrasie van paratiroïedhormoon (PTH) en 'n dalende fosfaatkonsentrasie in die plasma,¹² en *vice versa*. In die nier metaboliseer 'n verdere ensiem, vitamien D-24-hidroks-

silase, genoemde derivate na 24,25-dihidroksivitamien D (24,25-(OH)₂-D)¹³ of na 1,24,25-trihidroksivitamien D (1,24,25(OH)₃-D) respektiewelik.¹⁴ Albei hierdie verbindings is biologies minder aktief as die 1,25-derivaat en beland uiteindelik as wateroplosbare metaboliete in die urine.

Teikenselle

Aktivering van teikenselle deur vitamien D₃ berus op hoë-affiniteitsbinding aan 'n spesifieke intrasellulêre reseptor (soos ander steroïedhormone), gevolg deur 'n kaskade van tussenstappe wat uiteindelik lei tot die sintese van spesifieke proteïene (bv. ensieme),⁸ wat kenmerkende hormoonaksies uitlok. Die klassieke rol van vitamien D₃ in mineraalhomeostase word gemedieer deur teikenselle in die dundermmukosa vir die bevordering van kalsium- en fosfaatabsorpsie,¹⁵ in die skelet waar dit bydra tot die sinchronisasie van die funksies van been-mobiliserende osteoklaste¹⁶ en beenvormende osteoblaste,^{17,18} asook in die distale segmente van die niertubuli¹⁹ vir die herabsorpsie van kalsium en fosfaat.²⁰ Al hierdie voorafgaande teikenselaksies van vitamien D₃, tesame met vitamien D₃ se beheer oor paratiroïedhormoonsekresie²¹ en moontlike sinergisme met paratiroïedhormoon,^{17,22,23} dra by tot die goed-omskrewe balans tussen beenvorming en -opruiming,²⁴ waardeur 'n optimale beenstruktuur en kalsium-fosfaat-homeostase verseker word.²⁵

Benewens voorgaande welbekende funksies van vitamien D, het moderne navorsing 'n baie wyer spektrum van teikenselle blootgelê, wat die volgende invloed medieer: bevordering van insulienekresie,²⁶ asook bevordering van terminale differensiasie en inhibisie van proliferasie van keratinosiete, wat die suksesvolle behandeling van psoriasis met plaaslike vitamien D-aanwending verklaar.²⁷ Die stimulering van melaniensintese in die epidermis deur vitamien D word as 'n negatiewe terugvoermeganisme geïnterpreteer waardeur vitamien D-sintese in die vel onder invloed van ultravioletstrale gerem word.⁶

Hierdie bevordering van differensiasie en gepaardgaande inhibisie van proliferasie is selfs in maligne weefsel soos melanome²⁸ en miëlöiede leukemie aange-

Vitamien D en die immuunstelsel

In aansluiting by die huidige onderwerp, lok vitamien D ook hoogs spesifieke reaksies in immuunselle uit.^{30,31} Selgroeï en funksie van beide B- en T-limfosiete word geïnhibeer,^{6,32} terwyl differensiasie, monokienproduksie en fusie tot veelkernige reuseselle van die monosiet-makrofaagstelsel gestimuleer word.⁶ Terselfdertyd produseer monosiete en makrofae die hidroksilase-ensieme wat vitamien D aktiveer, 'n proses wat aangevuer word deur γ -interferon en endotoksien.³³ Hierdie wederkerige wisselwerking tussen vitamien D en makrofae word deur Rook³⁴ bestempel as die outokriene aktivering van makrofae deur 1,25-(OH)₂-D₃, wat deur hulle self geproduseer word. Adams⁸ huldig 'n meer omvattende mening, deurdat hy nie alleen hierdie outokriene aktivering onderskryf nie, maar ook byvoeg dat die makrofaag-geproduseerde vitamien D-derivaat deur 'n parakriene meganisme remmend inwerk op die immuunreaksie van naasliggende limfosiete.

Vitamien D en tuberkulose

Die anekdotiese verwysing na die gebruik van vitamien D-ryke lewertraan (vislewerolie) vir die behandeling van tuberkulose gedurende die 19e eeu³⁵ het nuwe betekenis

* Wanneer die syfers 2 of 3 weggelaat word, verwys vitamien D na beide vitamien D₂ en D₃.

verkry met die rapportering van die suksesvolle behandeling van Lupus vulgaris met vitamien D in die veertigerjare van hierdie eeu.^{36,37}

Eksperimentele bewyse dat menslike monosiete deur veral 1,25-(OH)₂-D₃ *in vitro* gestimuleer word om die groei van *Mycobacterium tuberculosis* te inhibeer,³⁸ en dat monosiete weer deur γ -interferon gestimuleer word tot die sintese van 1-hidroksilase wat die vorming van 1,25-(OH)₂-D uit die onaktiewe voorloper bewerkstellig,³⁹ het opnuut belangstelling geprikkel in die moontlike rol van vitamien D in die immuun-gemedieerde weerstand teen spesifiek tuberkulose. Alveolêre makrofae in tuberkulosepasiënte kan ook 1,25-(OH)₂-D₃ sintetiseer⁴⁰ en mag moontlik bydra tot die gerapporteerde hoë plasmakonsentrasie daarvan in sulke pasiënte.^{41,42} Dit is nog nie 'n uitgemaakte saak of hierdie betekenisvolle produksie van geaktiveerde vitamien D₃ deel vorm van 'n beskermingsmeganisme, of dit 'n uitvloeisel van immunopatologie is en of dit 'n kombinasie van hierdie twee moontlikhede is nie.³⁴

Indien argumentshalwe aanvaar word dat vitamien D sleutelbydraes lewer tot die immuunrespons teen tuberkulose, sou verwag kon word dat 'n aanvanklike tekort aan vitamien D aanleiding kan gee tot 'n groter vatbaarheid vir tuberkulose. Sodanige hipotese is dan ook in 1985 deur Davies⁷ gestel na aanleiding van epidemiologiese navorsing oor die moontlike verklaring vir die verhoogde insidensie van tuberkulose (veral die ekstrapulmonale tipe) in immigrante uit die Indiese subkontinent gedurende hul eerste paar maande in Groot Brittanje.⁴³ Davies se hipotese berus onder andere op die waarnemings van 'n lae vitamien D-konsentrasie in die serum van hierdie bevolkingsgroep⁴⁴ op dieselfde tydperk waartydens die klassieke beensiekte as gevolg van 'n vitamien D-gebrek⁴⁵ 'n toppunt bereik. Dit word vermoed dat dié tekort toegeskryf kan word aan voedingsoorsake, verminderde sonbloopstelling, asook aan minder doeltreffende vitamien D-sintese in gepigmenteerde pasiënte.⁹ Verdere steun aan die hipotese van vitamien D-tekort word verleen deur waarnemings dat ouer blankes in Engeland die hoogste insidensie van tuberkulose⁴⁶ en terselfdertyd 'n geleidelike daling in plasmavlakke van 25-(OH)₂-D₃ toon.⁴⁷ In aansluiting hierby is dit die vroue onder die Indiese immigrante wat meer tuberkulose opdoen en laer vitamienvlakke in hul plasma het as die mans in dieselfde groep.^{44,48}

Davies⁷ doen aan die hand dat die onverwagte hoë sterftesyfer kort ná die aanvang van chemoterapie vir longtuberkulose⁴⁹ te wyte mag wees aan die verlagende uitwerking van isoniasied en rifampisien op vitamien D-vlakke in die serum,⁵⁰ waardeur die pasiënt se sel-gemedieerde immuunreaksies tydens hierdie kritiese fase belemmer mag word.

Vitamien D, tuberkulose en kalsium

Twee van die mees algemene oorsake van hiperkalsemie in hospitaalpasiënte is kanker-geassosieerde patologie (45%) en primêre hiperparatiroïdisme (16,5%), terwyl 'n granulomateuse siekte soos sarkoidose slegs in 1% van gevalle gerapporteer is.⁵¹

Nieteenstaande die relatief klein bydrae tot genoemde reeks, toon 10 - 20% van sarkoidosepasiënte hiperkalsemie en kan tot 50% van hulle hiperkalsiurie ontwikkel.⁵² Hiperkalsemie is minder algemeen in ander granulomateuse siektes soos tuberkulose, maar word nogtans gerapporteer.⁵³ Trouens, in Hong Kong verteenwoordig tuberkulose 6% van binnepasiënte met hiperkalsemie.⁵⁴ Die etiologie van die hiperkalsemie in beide hierdie granulomateuse siektes word vandag algemeen toegeskryf aan die ekstrarenale produksie van 1,25-(OH)₂-D₃, onder andere deur die monosiet-makro-

faagsellyne.^{8,55} Tot dusver word die hiperkalsemie beskou as 'n toevallige neweproduk van die granuloom-gemedieerde reaksies.³⁴

Vitamien D, VIGS en kalsium

Hoewel hiperkalsemie seldsaam in VIGS-pasiënte is,⁵⁶ dra granulomateuse prosesse wat vitamien D aktiewer vermoedelik daartoe by.⁵⁷ As verder in aanmerking geneem word dat die vlakke van serum-interferon in gevorderde VIGS verhoog is,⁵⁸ en dat γ -interferon die monosiet-makrofaagstelsel stimuleer tot aktivering van vitamien D,³³ kan 'n tweede vitamien D-verbante meganisme van hiperkalsemie in VIGS gepostuleer word. In hoeverre die welbekende vernietigende uitwerking van die menslike immuniteitsvirus op die CD4-positiewe T-limfosiete⁵⁹ enersyds en die vitamien D-gemedieerde inhibisie van selgroei en funksie van T-limfosiete^{6,32} andersyds mekaar in die tuberkulosepasiënt kan potensieer en die prognose verswak, sal deur verdere navorsing bepaal moet word.

Implikasies vir Suid-Afrika

In die lig van hierdie indrukwekkende vordering met tuberkulose-navorsing oor die afgelope dekade, en teen die agtergrond van die hoë voorkoms van kliniese tuberkulose in die RSA en assosiasie van die siekte met VIGS, ontstaan die volgende vrae wat ongetwyfeld met bestaande plaaslike fasiliteite, materiaal en deskundigheid aangespreek kan (behoort te? moet?) word:

1. Wat is die prevalensie van hipovitaminose D enersyds en hiperkalsemie (moontlik 'n indikator van voldoende endogene vitamien D-aktivering) andersyds in tuberkulosepasiënte, geklassifiseer volgens orgaanaantasting, duur van siekte, tipe behandeling en immuunkompetensie? Hoe vergelyk hierdie twee groepe se prognose? Kan die vitamien D-status van 'n pasiënt gedurende die verloop van die tuberkuloseproses verander van hipovitaminose na hipervitaminose deur bemiddeling van die granulomateuse patofisiologie?

2. Wat is die invloed van chemoterapie vir tuberkulose op die kalsium- en vitamien D-status van pasiënte?

3. Wat is die korrelasie tussen die graad van hiperkalsemie, vitamien D-status en die kliniese verloop van tuberkulose in pasiënte, met spesiale verwysing na die mortaliteit en morbiditeit? Met ander woorde, vaar die pasiënte met hiperkalsemie, en dus met verwagte voldoende vitamien D-vlakke, beter as diegene met normokalsemie?

4. Aangesien VIGS, hipervitaminose D en hipovitaminose D die immuunstelsel belemmer, is daar sprake van 'n sinergisme tussen VIGS en een van hierdie vitamien D-steurnisse om die prognose van tuberkuloselyers ingrypend te verswak?

5. Wat is die vitamien D- en kalsiumstatus van VIGS-pasiënte en watter invloed het dit op die kliniese verloop?

6. Moet vitamien D-supplementasie tydens die behandeling en moontlik ter voorkoming van tuberkulose oorweeg word?

Laasgenoemde opsie sou veral aanloklik wees in pasiënte met wanvoeding en swak insiklikheid weens sosio-ekonomiese faktore, onkunde, ongeletterdheid of onaangename newe-effekte van sekere middels. Teen hierdie soort impulsiewe optrede moet voorlopig ernstig gewaarsku word in die lig van tragiese komplikasies wat gevolg het op die behandeling van pulmonale tuberkulose met vitamien D in die pre-chemoterapie era, soos byvoorbeeld vervloeiing van die verkaasde areas (moont-

lik die Koch-verskynsel) en gevolglike wye verspreiding van hierdie patologiese materiaal dwarsdeur die longe.⁶⁰ Daarbenewens kan vitamien D-supplementasie tydens chemoterapie bydra tot betekenisvolle hiperkalsemie,⁵³ wat in 'n onlangse Indiese reeks bygedra het tot sterftes weens nierversaking.⁶¹

Bogenoemde vrae sal dus eers deur weldeurdagte navorsingsprojekte en kliniese proewe beantwoord moet word, voordat vitamien D-terapie tesame met ons huidige armamentarium van geneesmiddels oorweeg kan word. 'n Gulde geleentheid vir vindingryke en dringende navorsing gaan nog vir minstens die volgende twee dekades in Suid-Afrika bestaan en behoort maksimaal benut te word.

VERWYSINGS

- Collie A, Küstner HGV. The tuberculosis control programme 1985-1986. *S Afr Med J* 1989; **76**: 676-680.
- Ramphele MA, Heap M. Health status of hostel dwellers. Part V — tuberculosis notifications. *S Afr Med J* 1991; **79**: 714-716.
- Schall R. On the maximum size of the AIDS epidemic among the heterosexual black population in South Africa. *S Afr Med J* 1990; **78**: 507-510.
- Pitchenik AE, Fertel D, Bloch AB. Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *Clin Chest Med* 1988; **9**: 425-441.
- Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1644-1650.
- Suda T, Miyaura C, Abe E, et al. Modulation of cell differentiation, immune responses and tumor promotion by vitamin D compounds. *Bone Miner* 1986; **4**: 1-48.
- Davies PDO. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle* 1985; **66**: 301-306.
- Adams JS. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; **18**: 765-778.
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D. *Lancet* 1982; **1**: 74.
- DeLuca HF, Schnoes HF. Vitamin D: recent advances. *Ann Rev Biochem* 1983; **52**: 411-439.
- Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxy-vitamin D₃ 1-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; **78**: 1199-1203.
- Fraser DR. Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiol Rev* 1980; **60**: 551-613.
- Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, et al. Isolation and identification of 24, 25-dihydroxycholecalciferol: a metabolite of vitamin D₃ made in the kidney. *Biochemistry* 1972; **11**: 4251-4255.
- Kleiner-Bossler A, DeLuca HF. Formation of 1,24,25-trihydroxy-vitamin D₃ from 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochem Biophys Acta* 1974; **338**: 489-495.
- Omdahl J, Holick M, Suda T, et al. Biological activity of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Biochemistry* 1971; **10**: 2935-2940.
- Stern PH, Orr MF, Brull E. Ionophore A23187 promotes osteoclast formation in bone organ culture. *Calcif Tissue Int* 1982; **34**: 31-36.
- Lieberherr M. Effects of vitamin D₃ metabolites on cytosolic free calcium in confluent mouse osteoblasts. *J Biol Chem* 1987; **262**: 13168-13173.
- Manolagas SC, Burton DW, Deftos LJ. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates the alkaline phosphatase activity of osteoblast-like cells. *J Biol Chem* 1981; **256**: 7115-7117.
- Stumpf WE, Sar M, Narbaitz R, et al. Cellular and subcellular localization of 1,25(OH)₂-vitamin D₃ in rat kidney: comparison with localization of parathyroid hormone and estradiol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; **77**: 1149-1153.
- Stewart AF, Broadus AE. Mineral metabolism. In: Felig P, et al., eds. *Endocrinology and Metabolism*. 2de uitg. New York: McGraw-Hill, 1987; 1356-1357.
- Habener JF, Rosenblatt M, Potts JT. Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action and metabolism. *Physiol Rev* 1984; **64**: 985-1053.
- Marcus R, Orner FB, Brickman AS. Effect *in vivo* of vitamin D metabolites and 17-estradiol on PTH-dependent formation of adenosine 3',5'-monophosphate in rat bone. *Endocrinology* 1980; **107**: 1593-1599.
- Edelman E, Fritsch J, Thil CL, et al. Hormones and cell regulation: membrane effects of parathyroid hormone and vitamin D metabolites in target cells. *Colloque Inserm* 1987; **165**: 183-197.
- Martin TJ. Bone cell physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; **18**: 833-858.
- Raisz LG, Kreem BE. Regulation of bone formation — Parts I and II. *N Engl J Med* 1983; **309**: 29-35, 83-89.
- Frankel BJ, Heldt AM, Grodzky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; **209**: 823-825.
- Kragballe K. Vitamin D analogues in the treatment of psoriasis. *J Cell Biochem* 1992; **49**: 46-52.
- Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 1981; **108**: 1083-1086.
- Miyaura C, Abe E, Kuribayashi T, et al. 1-Alpha-25-dihydroxyvitamin D₃ induces differentiation of human myeloid leukemia cells. *Biochem Biophys Res Comm* 1981; **102**: 937-943.
- Petrini M, Emerson DL, Galbraith RM. Linkage between surface immunoglobulin and cytoskeleton of B-lymphocytes may involve Gc protein. *Nature* 1983; **306**: 73-74.
- Cooke NE, David EV. Serum vitamin D-binding protein is a third member of the albumin and alpha fetoprotein gene family. *J Clin Invest* 1985; **76**: 2420-2424.
- Rigby WFC. The immunobiology of vitamin D. *Immunol Today* 1988; **9**: 54-58.
- Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE, et al. Gamma-interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Comm* 1985; **127**: 596-603.
- Rook GAW. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**: 768-770.
- Cod-liver oil treatment of tuberculosis. *Brompton Hospital Records* 1849; **38**.
- Dowling GS, Prosser-Thomas EW. Treatment of lupus vulgaris with calciferol. *Lancet* 1946; **1**: 919-922.
- Macrae DE. Calciferol treatment of lupus vulgaris. *Br J Dermatol* 1947; **59**: 333-338.
- Crowle AJ, Ross EJ. Comparative abilities of various metabolites of vitamin D to protect cultured human macrophages against tubercle bacilli. *J Leukocyte Biol* 1990; **47**: 545-550.
- Rook GAW, Steele J, Fraher L, et al. Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986; **57**: 159-163.
- Cadranel J, Hance AJ, Milleron B, et al. Production of 1,25(OH)₂D₃ by cells recovered by bronchoalveolar lavage and the role of this metabolite in calcium homeostasis. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**: 984-989.
- Gkonos PJ, London R, Hendlar ED. Hypercalcemia and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in a patient with end-stage renal disease and active tuberculosis. *N Engl J Med* 1984; **311**: 1683-1685.
- Peces R, Alvarez J. Hypercalcemia and elevated 1,25(OH)₂D₃ levels in a dialysis patient with disseminated tuberculosis. *Nephron* 1987; **46**: 377-379.
- Grange JM, Yates MD, Collins CH. Subdivision of *Mycobacterium tuberculosis* for epidemiological purposes: a seven year study of the 'Classical' and 'Asian' types of human tubercle bacillus in South-East England. *J Hyg Camb* 1985; **94**: 9-21.
- Rashid A, Mohammed T, Stephens WP, et al. Vitamin D state of Asians living in Pakistan. *BMJ* 1983; **286**: 182-184.
- Dunnigan MG, Paton JPJ, Haase S, et al. Late rickets and osteomalacia in the Pakistani community in Glasgow. *Scot Med J* 1962; **7**: 159-167.
- National survey of tuberculosis notification in England and Wales 1978-9. Report from the MRC Tuberculosis and Chest Diseases Unit. *BMJ* 1980; **281**: 895-898.
- Baker MR, Peacock M, Nordin BEC. The decline in vitamin D status with age. *Age Ageing* 1980; **9**: 249-252.
- Hunt SP, O'Riordan J, Windo J, et al. Vitamin D status in different subgroups of British Asians. *BMJ* 1976; **2**: 1351-1354.
- Humphries MJ, Byfield SP, Darbyshire JH, et al. Deaths occurring in newly notified patients with pulmonary tuberculosis in England and Wales. *Br J Dis Chest* 1984; **78**: 149-155.
- Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CJ, et al. Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1982; **32**: 525-530.
- Dent DM, Miller JL, Klaff L, et al. The incidence and causes of hypercalcemia. *Postgrad Med J* 1987; **63**: 745-750.
- Studdy PR, Bird R, Neville E, et al. Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol* 1980; **33**: 528-533.
- Abassi AA, Chemplavil JK, Farah S, et al. Hypercalcaemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1979; **90**: 324-328.
- Shek CC, Natkunam A, Tsang V, et al. Incidence, causes and mechanism of hypercalcaemia in a hospital population in Hong Kong. *Q J Med* 1990; **77**: 1277-1285.
- Reichel H, Koeffler HP, Barbers R, et al. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production by cultured alveolar macrophages from normal human donors and patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**: 1201-1209.
- Strauss KW. Endocrine complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 1441-1444.
- Grinspoon SK, Bilezikian JP. HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1360-1365.
- Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **74**: 1045-1052.
- Gallo RC. HIV — the cause of AIDS: an overview on its biology, mechanisms of disease induction, and our attempts to control it. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; **1**: 521-535.
- Brincoeur J. Le calciferol a-t-il une action liquefiante sur le caseum? *Poumon-Coeur* 1967; **23**: 841-851.
- Narang NK, Gupta RC, Jain MK. Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 1984; **32**: 185-191.