

Forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitaminmangel

Baggrundsnotat af 27. maj 2010

Redaktion:

Overlæge Christine Brot

Assisterende læge Perle Darsø

Indhold

1	Baggrund	1
1.1	D-vitamins effekt på knogler og muskler	1
1.1.1	Osteoporose	1
1.2	Kan D-vitamintilskud forebygge kræft, hjerte-karsygdom m.fl.?	2
1.2.1	Epidemiologiske studier	2
1.2.2	Randomiserede interventionsstudier	3
1.3	Forsigtighed med anbefalinger af høje doser D-vitamintilskud er nødvendig	4
1.4	Konklusion	4
2	Vurdering af D-vitaminstatus	4
3	Kliniske symptomer på D-vitaminmangel	5
3.1.1	Rachitis og osteomalaci	6
4	Indikationer for bestemmelse af D-vitaminstatus	7
4.1	Måling af 25OHD	7
4.2	Supplerende analyser	8
5	Forebyggelse af D-vitaminmangel	8
5.1	Solen	8
5.2	Kosten	9
5.3	D-vitamintilskud	9
6	Præparater med D-vitamin	10
7	Behandling af D-vitaminmangel	11
7.1	D-vitamininsufficiens (25OHD mellem 25-50 nmol/l)	11
7.2	Ikke-symptomgivende D-vitaminmangel (25OHD < 25 nmol/l)	11
7.3	Symptomgivende D-vitaminmangel	12
7.4	Kontrol af behandlingseffekt	12
7.5	Særlige grupper	12
7.5.1	Osteoporose patienter	12
7.5.2	Patienter med svær nyreinsufficiens	12
7.5.3	Patienter med malabsorption	13
7.5.4	Gravide	13
7.5.5	Overvægtige	13
7.6	Forsigtighed og kontraindikationer	13

1 Baggrund

D-vitaminstatus under 50 nmol/l er almindeligt forekommende i den danske befolkning, særligt om vinteren og i de tidlige forårsmåneder. Men er det et folkesundhedsproblem og hvornår udgør det en sundhedsmæssig risiko for den enkelte?

De senere år har været præget af en livlig debat om D-vitamin i fagtidsskrifter og i pressen såvel herhjemme som internationalt. Nogle forskere hævder, at det optimale D-vitaminniveau ligger betydeligt højere end det sædvanligt accepterede, og at de officielle anbefalinger for D-vitaminindtag er helt utilstrækkelige. D-vitamin i høje doser angives at kunne forebygge en lang række alvorlige sygdomme som kræft, hjerte-karsygdomme, diabetes, dissemineret sklerose, m.fl. Det har medført en stigende opmærksomhed på D-vitamin både hos praktiserende læger og i befolkningen, og udgifterne til D-vitaminanalyse er eksploderet de senere år samtidig med at der er kommet flere og flere D-vitaminpræparater på markedet.

Sundhedsstyrelsen har gennemgået den videnskabelige litteratur om D-vitamin. Oversigt over den omfattende litteratur findes i følgende rapporter (Cranney 2007, IARC 2008, Chung 2009, Avenell 2009). Særlige interesserede henvises dertil. I det følgende gives en kort opsummering af de vigtigste konklusioner.

1.1 D-vitamins effekt på knogler og muskler

D-vitamin er et fedtopløseligt vitamin, der øger optagelsen af calcium i tarmen og som er nødvendig for en normal knoglemineralisering. Mangel på D-vitamin medfører kompensatorisk sekundær hyperparathyroidisme, der øger knogledbrydningen. D-vitamin har også en direkte effekt på muskelcellerne og ved mangel ses gangbesvær, forringet balance og hos ældre øget risiko for fald. De klassiske D-vitaminmangel sygdomme rachitis (engelsk syge) og osteomalaci er beskrevet i afsnit 3.1.1.

1.1.1 Osteoporose

D-vitaminmangel er en risikofaktor for udvikling af osteoporose, og der er god evidens for at D-vitamin i kombination med calcium har en forebyggende effekt på fald og frakturer hos ældre. Effekten af D-vitamin tilskud alene er mere usikker. I de fleste studier er anvendt en dosis på 10-20 µg D-vitamin sammen med 800-1500 mg calcium hos forsøgspersoner i alderen 50-100 år (gennemsnitsalder 70 år). Effekten er størst jo ældre patienten er, jo lavere initial D-vitaminstatus og hos patienter med nedsat knoglemineraltæthed. En ny opgørelse viser, at man skal behandle godt 200 personer (+50 årige) i 3 år med kalk og D-vitamin for at forebygge en fraktur, mens man kan nøjes med at behandle 80-100 personer i 3 år hos +70 årige og personer med tidligere fraktur, for at forebygge en fraktur (DIPART 2010).

I observationsstudier er der fundet en sammenhæng mellem D-vitaminstatus og knoglemineraltætheden i næsten alle aldersgrupper (Chung 2009). Men der er kun lavet få randomiserede studier på personer under 50 år. Disse har ikke frembragt entydige resultater om positiv effekt af tilskud med D-vitamin på knoglemineraltætheden hos børn/teenagere (El-Hajj Fuleihan 2006, Mølgaard 2009) eller yngre voksne (20-50 år), heller ikke hos dem med svær D-vitaminmangel (Andersen 2008).

Osteoporose er en multifaktoriel sygdom, som i nogen grad er genetisk bestemt. Forebyggelse inkluderer udover D-vitamin og calcium bl.a. også fysisk aktivitet og rygeophør.

1.2 Kan D-vitamintilskud forebygge kræft, hjerte-karsygdom m.fl.?

Nyere forskning har rejst hypotesen at D-vitamin, udover sin kendte funktion i forhold til calciummetabolismen og knoglemineraliseringen, muligvis også spiller en rolle i forhold til udvikling af kræft, hjerte-karsygdomme, diabetes, dissemineret sklerose m.fl.

D-vitamin påvirker en række vigtige cellulære processer og dyreforsøg har vist, at D-vitamin kan reducere væksten af kræftceller, men der mangler humane studier, der tilstrækkeligt belyser sammenhængen mellem D-vitaminindtag og andre sygdomme end osteoporose.

1.2.1 Epidemiologiske studier

Dokumentationen for D-vitamins effekt på andre sygdomme består på nuværende tidspunkt hovedsageligt af epidemiologiske studier. En række observationsstudier, hvor man har fulgt en gruppe mennesker over en årrække (såkaldt kohortestudier), viser ret enstemmigt, at høj D-vitaminstatus ($25\text{OHD} > 75\text{-}80 \text{ nmol/l}$) er associeret med lavere forekomst af ovennævnte sygdomme. Men observationsstudier er ikke velegnede til at bevise en årsagssammenhæng og der er særlige metodologiske problemstillinger i forhold til D-vitamin:

1) En række faktorer såsom overvægt, rygning, lav fysisk aktivitet og usund kost er associeret med lav D-vitaminstatus. Disse faktorer øger i sig selv risikoen for kræft, hjerte-karsygdomme m.fl. Det er derfor uafklaret, om den positiv effekt skyldes D-vitamin, eller om høj D-vitaminstatus blot er en markør for en sund livsstil.

2) De geografiske forskelle mellem forekomsten af visse sygdomme er tillagt forskelle i breddegraden og taget til indtægt for en formodet vitamin D effekt. Men der er ingen god sammenhæng mellem breddegrad eller antal solskinstimer og D-vitaminstatus i en befolkning (IARC 2008, Millen 2010). De største problemer med D-vitaminmangel ses i de solrige arabiske lande som følge af deres kultur og livsstil. I Europa er der ingen nord-syd gradient i D-vitaminstatus, måske tværtimod en tendens til højere D-vitaminstatus blandt ældre i de skandinaviske lande (Lips 2010). Det skyldes dels en anden adfærd i solen nordpå, som også afspejler sig i en højere forekomst af hudkræft¹, dels at befolkningen i Skandinavien hyppigere tager kosttilskud.

3) De fleste epidemiologiske studier baserer sig på en enkelt måling af D-vitaminstatus. D-vitaminstatus varierer med årstiderne og livsførelse (fx spisevaner, udendørs aktivitet, rejser sydpå, brug af tilskud – adfærd som veksler over tid). En enkelt måling af 25OHD er derfor næppe repræsentativ for et individs samlede D- vitaminstatus over en årrække.

4) Internationalt og i Danmark anvendes der flere forskellige analysemetoder for 25OHD , som indbyrdes har en betydelig variation. Et internationalt kalibreringssystem for analysen er for nyligt blevet introduceret, og det forventes derfor, at de anvendte analysemetoder på sigt standardiseres og krydskalibreres over for hinanden, både i Danmark og internationalt. Imidlertid betyder den store

¹ Danmark har en af de højeste forekomster af både hudkræft og modermærkekræft i verden.

variation mellem de forskellige analysemetoder anvendt gennem de sidste 25 år, at sammenligninger mellem forskellige studier og fastsættelse af relevante tærskelværdier for 25OHD er vanskeligt og behæftet med usikkerhed.

1.2.2 Randomiserede interventionsstudier

Observationsstudier kan ikke bevise om tilskud med D-vitamin har en forebyggende effekt overfor en sygdom – til dette formål er randomiserede interventionsstudier (lodtrækningsforsøg) nødvendige. Der er foretaget mange randomiserede studier med D-vitamintilskud (med og uden calcium) hos ældre i forhold til osteoporose, men der er kun publiceret ganske få randomiserede studier i forhold til andre sygdomme og de har givet modstridende resultater.

I forhold til kræft er der til dato kun publiceret resultater fra to randomiserede interventionsstudier. I det største studie blev godt 36.000 postmenopausale amerikanske kvinder randomiserede til 10 µg D-vitamin og 1000 mg calcium dagligt eller placebo. Man fandt ingen effekt af D-vitamin og calciumtilskuddet på bryst- og tyk-/endetarmskræft (Wactawski-Wende 2006, Chlebowski 2008). I det andet og mindre engelske studie blev 1.179 kvinder > 55 år randomiserede til a) 1500 mg calcium b) 1500 mg calcium og 25 µg (1000 IE) D-vitamin c) placebo. Kvinder, der havde fået calcium eller calcium og D-vitamin havde en signifikant lavere kræftforekomst end placebogruppen (Lappe 2007).

I forhold til kardiovaskulær sygdom er rapporteret et enkelt studie blandt 2.700 ældre i Storbritannien, som blev randomiserede til 2.500 µg (100.000 IE) D-vitamin hver 4. måned eller placebo i 5 år. Studiets primære formål var forebyggelse af frakturer men data er efterfølgende blevet analyseret i forhold til en række sekundære end-points. Man fandt ingen forskel mellem de to grupper på forskellige kardiovaskulære udkomme, inkl. AMI, apopleksi og kardiovaskulære dødsfald (Trivedi 2003). Hvorvidt D-vitamintilskud har en positiv effekt på blodtrykket er uafklaret.

D-vitamin spiller en rolle for immunsystemet. Ny forskning har eksempelvis vist, at D-vitamin er nødvendigt for aktivering af T-cellerne (von Essen 2010). Der er lavet få randomiserede undersøgelser af vekslende kvalitet på effekten af D-vitamintilskud på øvre luftvejsinfektioner, influenza og tuberkulose, som har givet varierende resultater (Yamshchikov 2009, Urashima 2010).

Der foreligger endnu ikke interventionsstudier med andre sygdomme som fx diabetes, astma, allergi og auto-immune sygdomme som end-point.

Nogle randomiserede studier primært designet med osteoporose som end-point har som sekundær effektparameter rapporteret data på dødeligheden. I ingen af de enkeltstående studier har tilskud med D-vitamin ført til en mindsket dødelighed, men en meta-analyse viste en 7 % reduceret total dødelighed hos dem, der fik D-vitamin med eller uden calcium (Autier 2007). Man kunne ikke identificere hvilke specifikke dødsårsager, som blev påvirket af D-vitamintilskuddet. I en re-analyse, hvor studierne blev delt op i D-vitamintilskud alene eller tilskud af D-vitamin og calcium, fandt man ingen effekt på dødeligheden (Chung 2009). Hvorvidt tilskud af D-vitamin med eller uden calcium har effekt på dødeligheden er således uafklaret.

1.3 Forsigtighed med anbefalinger af høje doser D-vitamintilskud er nødvendig

Tidligere erfaringer maner til forsigtighed. En række andre næringsstoffer (fx flere anti-oxidanter), som så lovende ud i epidemiologiske studier, viste sig at have sjældne men alvorlige negative effekter, når store doser tilskud blev efterprøvet i randomiserede studier. Beta-caroten er et klassisk eksempel på, hvor galt det kan gå. I 1980'erne var vores viden om beta-caroten at: 1) cellestudier havde vist, at beta-caroten påvirker en række vigtige cellulære processer, 2) dyreforsøg havde vist, at beta-caroten kunne reducere vækst af kræftceller, 3) en række epidemiologiske studier havde vist, at personer med høje blodniveauer af beta-caroten havde en lavere risiko for kræft. Altså nøjagtig den samme viden, som vi har om D-vitamin i dag. På den baggrund blev tilskud med høje doser beta-caroten anbefalet. Først midt i 1990'erne kom resultaterne af store interventionsstudier, som viste forøget risiko for kræft (+ 15-28%) ved brug af høje doser beta-caroten, især hos rygere. På det tidspunkt tog halvdelen af amerikanske rygere tilskud med beta-caroten! Da den viden kom frem indførte man i Danmark advarselsmærkninger på kosttilskud med beta-caroten.

Lignende erfaringer er gjort med andre næringsstoffer (fx vitamin E, selen, folsyre), hvor tilskud i bedste fald ikke haft nogen effekt eller har haft en negativ effekt. Hormonbehandling i overgangsalderen er endnu et eksempel på, at observations- og interventionsstudier kan have helt modsatte resultater (her i forhold til udvikling af hjerte-kar sygdomme).

De fleste næringsstoffer har en U-formet kurve, hvor både for lidt og for meget har negative effekter. Der eksisterer ikke data om helbredseffekterne af indtag af store doser D-vitamin (fx 25 µg eller mere) gennem længere tid. I de fleste studier er bivirkninger slet ikke nævnt. Akutte toksiske effekter (hypercalcæmi) ses først ved meget høje doser D-vitamin, men man kan ikke med sikkerhed afvise, at der også kan være negative effekter af større doser daglige D-vitamintilskud i længere tid.

1.4 Konklusion

Der mangler viden om sammenhængen mellem D-vitaminindtag og andre sygdomme end osteoporose. Det er således ikke muligt på nuværende tidspunkt at fastsætte om og i givet fald hvilke D-vitaminsniveauer, der er optimale med hensyn til at forebygge kræft, hjerte-karsygdomme og andre kroniske sygdomme. I en grundig rapport fra WHO/IARC om D-vitamin og kræft med 1400 referencer, konkluderes det, at der er for få og begrænsede data til at vurdere mindre hyppige bivirkninger ved langvarigt (> 2 år) tilskud af høje doser D-vitamin (> 25 µg/d) hos yngre, sunde personer, og at konsekvenserne af at vedligeholde en høj D-vitaminstatus (> 75 nmol/l) i årevis ikke kendes.

På nuværende tidspunkt mangler der randomiserede interventionsstudier (lodtrækningsstudier) med tilstrækkelig styrke til at dokumentere såvel gavnlighed som sikkerhed af tilskud med større doser D-vitamin. Det er naturligvis en helt nødvendig forudsætning for, at Sundhedsstyrelsen kan anbefale daglige tilskud med henblik på primær forebyggelse til den raske befolkning.

2 Vurdering af D-vitaminstatus

D-vitaminstatus bestemmes ved at måle plasma 25-hydroxyvitamin D (25OHD), som afspejler både den endogene produktion i huden ved bestråling med ultraviolet (UV-B) lys og indtaget fra maden

og kosttilskud. 25OHD svinger naturligt med årstiderne og er i Danmark højest i august-september og lavest i marts-april. Det er uafklaret hvorvidt årstidssvingningerne i D-vitaminsniveauet har betydning for den raske del af befolkningen.

Grænsen for D-vitaminmangel har rykket sig opad de sidste 20 år og er fortsat under debat. Normalområdet for plasma 25-hydroxy-vitamin D har tidligere været defineret som en referenceværdi, hvor nedre grænse var 2,5 percentilen i populationen med en sommer og en vinterværdi. Hvis man skønner, at store dele af befolkningen har D-vitaminmangel, kan man ikke anvende 95 konfidensintervaller for 25OHD hos normale befolkningsgrupper (fx bloddonorer) til afgrænsning af normalområdet. På den baggrund blev grænsen ændret til en standardværdi, således at grænsen for D-vitaminmangel defineres som det niveau associeret med en lavere sygdomsrisiko, først og fremmest for knoglebrud og osteoporose. Den nedre grænse for 25OHD var tidligere 20-25 nmol/l men blev i 2007 ændret til 50 nmol/l. Undersøgelser viser at en mindre del af befolkningen har 25OHD under 25 nmol/l (få procent om sommeren og omkring 10-15 % om vinteren) mens omkring halvdelen af den danske befolkning har 25OHD under 50 nmol/l en større eller mindre del af året.

Det er vanskeligt at sætte en skarp grænse for et insufficient niveau af 25OHD, da der er tale om en glidende overgang fra normalitet til patologisk tilstand. Plasma 25OHD mellem 25 og 50 er en risikofaktor for udvikling af osteoporose – det er ikke en sygelig tilstand. Om det også er en risikofaktor for udvikling af kræft og andre sygdomme afventer yderligere dokumentation.

Ved bestemmelse af D-vitaminstatus er det ikke relevant at måle den aktive form 1,25-dihydroxy-vitamin D, som er et hormon, der har en halveringstid på 4-6 timer.

Graduering af D-vitaminstatus

Plasma 25OHD:

< 12 nmol/l:	svær mangel (rachitis og osteomalaci kan forekomme)
12- 25 nmol/l:	mangel
25-50 nmol/l:	insufficiens
> 50 nmol/l:	sufficiens
75-150 nmol/l:	optimalt niveau hos osteoporosepatienter og nyrepatienter
> ca. 200 nmol/l:	risiko for toksicitet

3 Kliniske symptomer på D-vitaminmangel

I langt de fleste tilfælde er D-vitaminstatus under 50 nmol/l asymptomatisk.

Kliniske symptomer på D-vitaminmangel ses kun ved langvarig D-vitaminmangel (og oftest først ved 25OHD < 10-12 nmol/l), som blandt andet er karakteriseret ved:

- Muskelsmerter – diffuse migrerende smerter – oftest lår og skulder-nakkemuskulatur
- Kraftnedsættelse over hofte- og skuldermuskulatur (proksimal myopati) – snigende debut – svært ved at rejse sig fra en stol, gå på trapper eller bære tunge indkøbsposer, vraltende gang

- Muskelkramper – fascikulationer i ben og arme
- Knoglesmerter – dybe borende, ikke migrerende – ribben og lange rørknogler
- Almen træthed
- Ledsmerter
- Paræstesier – hænder og fødder, evt. circumoralt

Hvis plasma 25OHD er over 25 nmol/l, er D-vitaminmangel næppe årsagen til patientens symptomer og differentialdiagnoser skal overvejes.

Kombinationen af et hyppigt symptom og en hyppigt ”skæv” blodprøve øger risikoen for fejlslutninger. Den store opmærksomhed på D-vitamin såvel i befolkningen som hos sundhedspersonale fører ofte til måling af D-vitaminstatus hos patienter med uspecifikke symptomer, som er almindelige i befolkningen (træthed og smerter). Samtidig hermed er grænsen for D-vitamininsufficiens øget gradvis, således at op mod halvdelen af de målte vil have en værdi under 50 nmol/l (prævalensen spænder mellem 20 – 80 % i danske opgørelser). Denne grænse er lagt på basis af en forventning om langtidsprofylakse mod frakturer, og har dermed intet med kliniske D-vitaminmangel symptomer at gøre. Lægen skal derfor være opmærksom på, at en måling af ”lav D-vitamin” kan give en falsk forklaring på årsagen til patientens symptomer, hvilket kan medføre at den egentlige somatiske eller psykologiske årsag måske ikke afdækkes, eller at diagnosticeringen forsinkes. Dette kan selvsagt have alvorlige konsekvenser. Det er derfor vigtigt for klinikerne at være klar over at en D-vitaminmåling mellem 25 og 50 nmol/l næppe er årsagen til ovennævnte symptomer hos en patient.

3.1.1 Rachitis og osteomalaci

De klassiske sygdomme ved svær D-vitaminmangel er rachitis (engelsk syge) hos børn og osteomalaci hos voksne. Ved rachitis og osteomalaci er 25OHD næsten altid under 10 nmol/l (Wharton 2003).

Rachitis forekommer i to aldersgrupper med hurtig vækst, nemlig hos spæd- og småbørn (0-4 år) og i starten af puberteten (< 15 år). I Landspatientregistret registreres omkring 20 tilfælde om året. Hos de små er symptomerne karakteristiske, mens hos de store børn er symptomerne få og uspecifikke og de kliniske tegn kan mangle. De fleste børn med rachitis er af anden etnisk oprindelse, men hos de små (5-24 måneder) ses rachitis også hos etnisk danske børn, som oftere debuterer med hypocalcæmiske kramper (Beck-Nielsen 2009). Hos etnisk danske børn udgøres halvdelen af tilfældene af de hereditære former. Udredning og behandling af rachitis er en specialisopgave.

Rachitis er oftest ernæringsbetinget og kan forebygges med D-vitamintilskud. I de fleste tilfælde viser det sig, at børn med rachitis ikke har fået D-vitamin, hvorfor praktiserende læger og sundhedsplejersker må være opmærksomme på om nedenstående anbefalinger om D-vitamintilskud følges.

Osteomalaci forekommer relativt sjældent. Sygdommen ses ved manglende eksponering for sollys, ved malabsorption og ved nedsat nyrefunktion. Paraklinisk ses sekundær hyperparathyroidisme og forhøjet knoglespecifik basisk fosfatase.

4 Indikationer for bestemmelse af D-vitaminstatus

Der er ikke indikation for rutinemæssigt at screene for D-vitaminstatus.

Måling af 25OHD bør forbeholdes personer i risiko for svær D-vitaminmangel som følge af livsførelse eller medicinsk behandling, samt patienter med øget risiko for fald og frakturer, nyresygdom, malabsorption eller leversygdom.

4.1 Måling af 25OHD

Fokus bør være på opsporing og behandling af svær D-vitaminmangel og på patienter, hvor en sufficient D-vitaminstatus er væsentlig for prognose og/eller behandlingseffekt. Selvom en stor del af befolkningen ligger mellem 25 og 50 nmol/l i vinterhalvåret, ved vi ikke, om det har sundhedsmæssige konsekvenser, og der er ikke dokumentation for effekten af at korrigere dette hos den yngre, raske del af befolkningen.

Der er ikke indikation for at måle 25OHD hos i øvrigt raske personer, da den sundhedsmæssige værdi af en sådan undersøgelse er uvis. Det gælder også patienter med træthed eller uspecifikke klager fra bevægeapparatet, såfremt de har en almindelig sund livsstil, jvf. nedenstående (soleksponering, fiskeindtag, evt. vitaminpille), idet sandsynligheden for at de har symptomgivende D-vitaminmangel er meget lille. Der er heller ikke indikation for rutinemæssigt at måle 25OHD hos patienter med kroniske sygdomme som fx kræft, diabetes, demens, kardiovaskulære sygdomme m.fl., idet der ikke er dokumentation for at D-vitamintilskud bedrer deres primære sygdom. Det vil ofte være tilstrækkeligt at rådgive disse patienter om D-vitaminkilder og evt. tilskud, jf. nedenstående.

Man bør undersøge vitamin D status ved bestemmelse af plasma 25OHD hos følgende:

- Patienter med kliniske symptomer på eller hvor man har mistanke om svær D-vitaminmangel som følge af deres livsførelse (ringe soleksponering, ophold inden døre, dækkende klæder)
- Gravide med mørk hud eller tildækkende påklædning om sommeren
- Familiemedlemmer (husstanden) til personer med mørk hud eller tildækkende påklædning, som har svær D-vitaminmangel
- Patienter med en sygdom, hvor D-vitaminstatus er af betydning som ætiologi og/eller for behandlingseffekt
 - osteoporose
 - gastro-intestinal sygdom med malabsorption, leversygdom
 - nyresygdom
 - neuromuskulære sygdomme (patienter med øget risiko for fald og frakturer)
 - hyperparathyroidisme
 - hypo-/hyperkalcæmi
- Patienter i behandling med lægemidler, som influerer på D-vitaminmetabolismen

- farmaka som fører til fedtmalabsorption (fx orlistat og colestyramin)
- leverinducerende antikonvulsiva (fx carbamazepin, phenytoin og phenobarbital)
- fotosensibiliserende lægemidler (fx amiodaron)

4.2 Supplerende analyser

Hvis 25OHD < 25 nmol/l overvejes (udføres altid ved 25OHD < 12 nmol/l) supplerende biokemisk udredning. Selv ved svær D-vitaminmangel (25OHD < 10 nmol/l) er plasma calcium typisk normal (men kan være nedsat), plasma PTH kan være forhøjet (sekundær hyperparathyroidisme), tillige med plasma basisk fosfatase, hvor en forhøjet værdi tyder på skeletal påvirkning (osteomalaci). Det bør vurderes om der er indikation for udredning for malabsorption.

5 Forebyggelse af D-vitaminmangel

Som udgangspunkt bør alle tilrådes en livsførelse, der kan medvirke til at forebygge D-vitaminmangel. Rådgivning om soleksponering og kosten er det vigtigste i alle aldersgrupper. For nogle grupper er det nødvendigt at supplere med D-vitamintilskud.

5.1 Solen

Solen er den vigtigste kilde til D-vitamin. Det er derfor vigtigt, at komme jævnlige ud og få moderat sol om sommeren. De eksisterende solråd bør stadig følges. UV-stråler øger risikoen for hudkræft og antal tilfælde er tredoblet gennem de seneste 30 år. Modermærkekræft er nu den hyppigste kræftsygdom blandt unge kvinder (15-34 år). Den ultraviolette dosis, der skal til at danne D-vitamin, er meget lavere end den dosis, der giver rødme af huden.

Når huden rammes af UV-B stråler omdannes et kolesterolforstadie til pre-vitamin-D. Huden har en stor kapacitet til at danne D-vitamin, og processen sker hurtigt i løbet af minutter. Hvor meget D-vitamin, der dannes reguleres nøje, idet der er feedback mekanismer, som forhindrer D-vitaminforgiftning: ved længere tids ophold i solen omdannes previtamin-D til biologiske inaktive metabolitter. Selv ved rigelig soleksponering i troppe, ses insufficient D-vitaminstatus (25OHD mellem 25-50 nmol/l) hos 10% af raske unge voksne, og halvdelen ligger under 75 nmol/l (Binkley 2007). Ældres kapacitet til D-vitaminsyntese i huden er kun en fjerdedel af yngres, fordi hudens indhold af kolesterolforstadiet falder med alderen. Personer med mørk hud har samme kapacitet til D-vitaminsyntese som personer med lys hud, men processen tager lidt længere tid, fordi pigmentet melanin fungerer som et solfilter. Når solen står lavt på himlen (vinter, aften, tidlig morgen), absorberes hovedparten af UV-B strålerne i atmosfæren, så de ikke når jordens overflade. Der dannes derfor ikke D-vitamin i huden i Danmark fra oktober til marts-april.

Soleksponering i 5-30 minutter nogle gange om ugen i sommerhalvåret skønnes at være tilstrækkeligt. Varigheden afhænger af tidspunktet og hudtypen. Jo stærkere sol, jo kortere tid. Man bør altid undgå rødme af huden. Det er de små hverdagsdoser sol på mindre hudarealer (fx ansigt, arme, underben), der har betydning for D-vitaminstatus.

Mellem kl. 12 og 15 anbefales det at bruge en solfaktor 15, når UV-indekset er 3 eller mere og man skal være udendørs mere end 15 minutter. Selvom forsøg under laboratorieomstændigheder har vist, at solfaktor kan hæmme hudens D-vitamin dannelse, har huden en så stor kapacitet for at danne D-vitamin, at det ikke har nogen betydning i praksis under naturlige forhold. Randomiserede studier har vist, at personer, som bruger solfaktor, har samme D-vitaminstatus som personer, der ikke bruger solfaktor.

5.2 Kosten

Det anbefalede daglige indtag er 7,5 µg D-vitamin. De fleste danskere får 2-4 µg D-vitamin fra kosten. Kostens indhold af D-vitamin er især vigtigt om vinteren, mens behovet dækkes fra solen i sommerhalvåret. Kosten alene kan ikke dække behovet for D-vitamin, hvis man ikke får sol.

Frasat nogle svampe indeholder kun animalske fødevarer D-vitamin (fisk, kød, æg, mælkeprodukter). Det anbefales at spise fisk 200-300 g fisk om ugen. Særligt fede fisk er rige på D-vitamin, fx indeholder laks 10-30 µg per 100 g. Fiskepålæg som sild og makrel i tomat er også gode kilder til D-vitamin.

5.3 D-vitamintilskud

Generelle anbefalinger for D-vitamintilskud med henblik på forebyggelse af D-vitaminmangel

Et dagligt tilskud på 10 µg (400 IE) D-vitamin anbefales til:

- Børn 0 – 2 år (D-dråber*)
- Gravide
- Børn og voksne med mørk hud
- Børn og voksne som bærer en tildækkende påklædning om sommeren (lange ærmer og lange bukser/kjoler)
- Personer som sjældent kommer udendørs eller som undgår sollys

Et dagligt tilskud på 20 µg (800 IE) D-vitamin og 800-1000 mg calcium anbefales til:

- Personer over 70 år
- Plejehjemsbeboere
- Personer i øget risiko for osteoporose (uanset alder)

Øvre grænse for indtag (opdateret 2012)

Den øvre grænse for dagligt indtag er fastsat af EFSA (European Food Safety Authority) til 25 µg for spædbørn, 50 µg for børn 1-10 år og 100 µg for børn fra 11 år og voksne (inkl. gravide og ammende). Den øvre grænse er ikke et anbefalet indtag. Ved dagligt indtag højere end den øvre grænse, stiger risikoen for skadelige effekter.

**En multivitamintablet til børn indeholder 10 µg D-vitamin. Hvis forældrene ønsker at give barnet en multivitamintablet (tidligst fra 1 ½ års alderen på grund af risiko for fejlsynkning), dækker det behovet og barnet skal ikke have D-dråber.*

Tilskud af D-vitamin er ikke nødvendigt, hvis man spiser efter kostrådene og herunder får 200-300 g fisk om ugen, samt følger ovenstående råd om solesponering. Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for at anbefale tilskud til befolkningen generelt.

Mange danskere (60 % af voksne og 70 % af børn) tager vitamintilskud, de fleste i form af en multivitamin-mineralpille. Undersøgelser har vist, at et dagligt indtag på 7,5 µg (sv.t. 2,5 µg fra kosten og en almindelig multivitamin-tablet med 5 µg) fører til, at over 95 % af raske voksne sidst på vinteren har et niveau af 25OHD over 25 nmol/l. Tilsvarende fører et dagligt indtag på 25 µg til, at 25OHD er over 50 nmol/l hos næsten alle, mens et dagligt indtag på 40 µg sikrer, at de fleste ligger over 80 nmol/l (Cashman 2008 og 2009).

EU's Scientific Committee on Food (SCF) har fastlagt en øvre sikker grænse for dagligt indtag, som er 50 µg (2000 IE) for voksne (inkl. gravide og ammende) og børn fra 11 år, og 25 µg (1000 IE) for børn op til 10 år. De grænser henholder de danske myndigheder sig til. Praktiserende læger bør være opmærksomme på, at nogle af deres patienter kan have et for højt indtag af D-vitamintilskud uden medicinsk indikation.

6 Præparater med D-vitamin

D-vitamin forefindes både som cholecalciferol (vitamin D₃) og ergocalciferol (vitamin D₂). Endogent D-vitamin og D-vitamin fra kosten (fraset fra svampe) er vitamin D₃. De fleste kosttilskud indeholder D₃, mens receptpligtige D-vitaminpræparater i Danmark typisk indeholder D₂. D₂ er mindre effektiv end D₃ (se nedenfor). Såfremt man behandler med ergocalciferol, må lægen forespørge det lokale laboratorium om analysemetoden også måler vitamin D₂, for at kunne kontrollere behandlingseffekten.

- Multivitamin-tabletter indeholder typisk 5-10 µg (200-400 IE) cholecalciferol
- D-vitamin fås som kosttilskud², som indeholder:
 - udelukkende cholecalciferol (tabletter med 5-35 µg (200-1400 IE))
 - kombineret calcium (typisk 400 mg) og cholecalciferol (5-38 µg (200-1520 IE))
 - D-dråber med 2 µg (80 IE) cholecalciferol per dråbe, som typisk anvendes til spædbørn
- Højdosis præparater (receptpligtige lægemidler):
 - Ergocalciferol til intramuskulær injektion fremstilles magistrelt (hvor der typisk indgives 50-300.000 IE (1.250 – 7.500 µg))

Levertran er rigt på D-vitamin, men anbefales ikke fordi det også indeholder store mængder A-vitamin. Fiskeoliekapsler indeholder ikke D-vitamin.

² Et kosttilskud må højst indeholde 38,5 µg D-vitamin som døgndosis.

Omregning: 1 µg svarer til 40 IE vitamin D

7 Behandling af D-vitaminmangel

D-vitaminniveauet/analysesvaret og behandlingsbehovet bør vurderes individuelt i forhold til årstiden, patientens alder og ”D-vitamin adfærd” samt patientens sygdomsbillede i øvrigt.

Som tidligere anført er der ikke tilstrækkelig evidens til at undersøge og intervenere overfor den yngre raske befolkning med henblik på at sikre et D-vitaminniveau over 50 nmol/l året rundt.

Peroral behandling med daglig tilskud af cholecalciferol (vitamin D₃) foretrækkes. Ved behandling med ergocalciferol (vitamin D₂) bør man sikre sig at analysemetoden måler D₂. Kontrol af behandlingseffekt bør tidligst foretages efter 3-4 måneder.

Peroral administration foretrækkes. Som udgangspunkt anbefales et daglig tilskud af cholecalciferol (vitamin D₃) frem for intermitterende behandling med højdosis præparater. Sidstnævnte forbeholdes patienter med svære symptomer eller evt. ved manglende compliance. Ved ringe compliance til indtag af et daglig tilskud kan den kumulerede D-vitaminsindtag (jf. nedenstående) gives oralt en gang ugentlig eller en gang månedlig.

Ved tilskud med D-vitamin stiger plasma 25OHD med 1-2 nmol/l per 1 µg (40 IE) cholecalciferol, som indtages på daglig basis. Men relationen mellem indtag og blodniveau er ikke lineær. Stigningen afhænger af udgangsniveauet således at jo lavere D-vitaminstatus, jo større stigning. Der skal således betydeligt højere doser til at øge 25OHD fra 70 til 80 nmol/l end fra 10 til 20 nmol/l.

Ergocalciferol (D₂) har muligvis lavere biologisk aktivitet end cholecalciferol (D₃), hvilket fortsat diskuteres (Bischoff-Ferrari 2009). Administrationsmåden spiller også en rolle. Ved intramuskulær injektion af ergocalciferol (D₂) er biotilgængeligheden mindre end for peroral cholecalciferol (D₃) og effekten sætter langsommere ind (Armas 2004). Kumuleret dosis og dosisintervaller bør tilpasses herefter. Intramuskulær injektioner bør fortrinsvis anvendes til patienter med malabsorption, der ikke kan korrigeres eller ved svære complianceproblemer.

7.1 D-vitamininsufficiens (25OHD mellem 25-50 nmol/l)

Raske rådgives om livsstilsforhold (sol og kost), som kan optimere deres D-vitaminstatus, samt eventuelt et D-vitamin tilskud på 5-20 µg (200-800 IE) dagligt. Ingen kontrol.

Hos patienter, hvor en D-vitaminstatus over 50 nmol/l anses for hensigtsmæssigt (se nedenfor), vil et dagligt tilskud på 20-40 µg med stor sikkerhed føre til en sufficient status. Efterfølgende kontrol af 25OHD er kun påkrævet ved mistanke om malabsorption eller ringe compliance.

7.2 Ikke-symptomgivende D-vitaminmangel (25OHD < 25 nmol/l)

En pragmatisk måde at estimere behovet for D-vitamin er forskellen mellem den målte og den ønskede værdi i mikrogram. Hvis patientens 25OHD måles til Y nmol/l og der stiles mod et niveau på X nmol/l, beregnes dosis på det daglige tilskud at være X – Y mikrogram/dag. Fx måles 25OHD til 15 nmol/l og der stiles mod 50 nmol/l anbefales et tilskud på 50 – 15 = 35 µg/dag.

7.3 Symptomgivende D-vitaminmangel

Cholecalciferol 50-100 µg dagligt i 3- 6 måneder, derefter 20-40 µg dagligt.

Ved betydelige symptomer, herunder tegn på osteomalaci, myopati mv., kan der initialt gives en støddosis ergocalciferol på 7.500 µg (300.000 IE) peroralt med henblik på hurtig korrektion af mangeltilstanden.

Det kræver stor tålmodighed og høj compliance at behandle knogle- og muskelsymptomer ved svær D-vitaminmangel. Det kan tage måneder, før muskelfunktionen er genoprettet og remineraliseringen af knoglevæv kan tage op til flere år. PTH kan ligeledes forblive forhøjet i flere år. Erfaringsmæssigt udvikler nogle patienter med langvarig svær D-vitaminmangel et kronisk smertesyndrom, som kan være meget vanskeligt at behandle. Alternative diagnoser bør dog altid overvejes ved manglende symptomlindring og bedring.

7.4 Kontrol af behandlingseffekt

D-vitamin har en lang plasmahalveringstid (ca. 3 uger), hvorfor en evt. kontrol af plasma 25OHD koncentrationen tidligst bør foretages efter 3-4 måneder (5 halveringstider).

Hos patienter, som har haft betydende D-vitaminmangel (dvs symptomgivende eller hvor en sufficient D-vitaminstatus er væsentlig for prognose og/eller behandlingseffekt) spørges jævnligt til compliance og 25OHD kontrolleres en gang årligt om vinteren (februar til april), indtil man når frem til hvilken vedligeholdelsesdosis, der kan fastholde 25OHD over 50 nmol/l hos den enkelte patient. Vedligeholdelsesdosis vil som regel være på mindst 10 µg og ofte 20-40 µg D-vitamin dagligt. Ved længerevarende behandling med doser > 50 µg/dag anbefales kontrol af 25OHD både sommer og vinter.

Der findes ingen studier, som på tilstrækkelig vis har belyst hvor længe et tilskud bør administreres. Hos midaldrende og ældre må det anses for hensigtsmæssigt at anbefale et livslangt tilskud, mens behandlingsvarigheden hos yngre må bygge på en konkret vurdering af livsstilsfaktorer af betydning for D-vitaminstatus.

7.5 Særlige grupper

7.5.1 Osteoporose patienter

Hos personer med øget risiko for fald og fraktur er det vigtigt at D-vitaminstatus er sufficient. 25OHD bør være over 50 nmol/l året rundt og en optimal status anses at være 75-150 nmol/l.

Ved konstateret osteoporose med risikofaktorer for fraktur anbefales, at et dagligt tilskud med 800-1200 mg calcium og 20-40 µg D-vitamin suppleres med egentlig farmakologisk behandling i henhold til gældende retningslinjer.

7.5.2 Patienter med svær nyreinsufficiens

Patienter med nyrefunktionsnedsættelse (glomerulær filtrationsrate < 60 ml/min) anbefales D-vitaminsupplementering med henblik på opnåelse af 25OHD > 75 nmol/l, idet nyresyge antages at

have behov for ekstra god forsyning af D-vitamin på grund af deres abnorme D-vitaminomsætning (KDOQI-guidelines 2003).

7.5.3 Patienter med malabsorption

D-vitamin er fedtopløseligt, hvorfor patienter med fedtmalabsorption har en nedsat optagelse af D-vitamin i tarmen. Disse patienter rådgives om vigtigheden af kortvarig soleksponering nogle gange om ugen i sommerhalvåret jvf. ovenstående. Hvis en tilfredsstillende D-vitaminstatus ikke kan opnås gennem soleksponering og peroralt D-vitamintilskud, kan intramuskulær injektioner anvendes (evt. kun i vinterhalvåret).

7.5.4 Gravide

Fosteret er afhængigt af moderens D-vitaminforsyning og ved fødslen har barnet samme D-vitaminstatus som moderen. Derfor anbefales alle gravide et tilskud på 10 µg (400 IE) D-vitamin dagligt. Den dosis er en generel forebyggende foranstaltning, men er ikke tilstrækkelig til at behandle svær D-vitaminmangel. Da svær D-vitaminmangel er meget hyppigt forekommende hos gravide med oprindelse fra Afrika, Mellemøsten, Pakistan m.v. anbefales det at måle 25OHD hos disse ved første graviditetskonsultation hos praktiserende læge. En mangeltilstand behandles i henhold til ovennævnte retningslinjer.

I dyreforsøg er D-vitamin teratogent i doser svarende til 4-15 gange den anbefalede daglig dosis til mennesker (SCF 2002). Den øvre sikre grænse for indtag hos gravide og ammende er fastsat til 50 µg (2000 IE) dagligt.

7.5.5 Overvægtige

D-vitamin deponeres i fedtvæv. Overvægtige har ofte lav plasma 25OHD og responderer ikke så godt på D-vitamintilskud. Betydningen heraf er uafklaret. Overvægtige har nedsat risiko for udvikling af osteoporose.

7.6 Forsigtighed og kontraindikationer

Tilskud med D-vitamin frarådes til patienter med sarkoidose.

Referenceliste

- Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT et al. Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani immigrants in Denmark: a randomized double-blinded placebo-controlled intervention study. *Br J Nutr* 2008; 100: 197-207.
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167 (16): 1730-1737.
- 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 Syst Rev* 2009; Apr 15;(2):CD000227.
- Beck-Nielsen SS, Jensen TK, Gram J, Brixen K, Brock-Jacobsen B. Nutritional rickets in Denmark: a retrospective review of children's medical records from 1985 to 2005. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 941-9.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, Hollis BW, Drezner MK. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130-5.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169 (6): 551-561.
- Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horigan G, Bonham MP, Duffy EM, Strain JJ, Wallace JM, Kiely M. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1535-42.
- Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, Hill TR, Barnes MS, Lucey AJ, Bonham MP, Taylor N, Duffy EM, Seamans K, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Strain JJ, Kiely M. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5): 1366-74.
- Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos TA. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes. Evidence Report No. 183. (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10055-I.) AHRQ Publication No. 09-E015. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August, 2009.
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler HA, Puil L, Ooi DS, Atkinson SA, Ward LM, Moher D, Hanley DA, Fang M, Yazdi F, Garrity C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and Safety of Vitamin D in Relation to Bone Health. Evidence Report/Technology Assessment No. 158 (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center (UO-EPC) under Contract No. 290-02-0021. AHRQ Publication No. 07-E013.

Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August 2007.

Dansk Knoglemedicinsk Selskab. Vejledning til udredning og behandling af osteoporose 2009.
www.dkms.dk

The DIPART (vitamin D individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68.500 patients from seven major vitamin D fractures trials in US and Europe. *BMJ* 2010; 340:b5463.

El-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. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 405-12.

IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, WHO International Agency for Research on Cancer, Lyon, 25 november 2008. www.iarc.fr

KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (suppl):S1-201.

Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; Mar 1. [Epub ahead of print].

Millen AE, Wactaski-Wende J, Pettinger M, Melamed ML, Tylavsky FA, Liu S, Robbins J, LaCroix AZ, LeBoff MS, Jackson RD. Predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D Clinical Trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1324-1335.

Mosekilde L, Rejnmark Nielsen L, Roj Larsen E, Moosgaard B, Heickendorff L. Vitamin D-mangel. *Ugeskrift for læger* 2005; 167/1:29-32

Mølgaard C, Larnkjær A, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Michaelsen KF. Does vitamin D supplementation of healthy Danish Caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? *Bone* 2010; 46 (2): 432-9.

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.

Von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010; 11 (4): 344-9.

Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet*. 2003; 362:1389-400.

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: 438-449.