

D-vitaminbrist kanske vanligare än vi trott

Prevention och behandling skulle kunna ge oanade folkhälsoeffekter



MATS HUMBLE, överläkare, akut-psykiatriska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö mats.humble@skane.se

I SBU:s rapport om depressionsbehandling refereras en liten studie där en hög engångsdos av D-vitamin gav bättre effekt än tre veckors ljusbehandling vid årstidsrelaterad depression [1]. Fyndet uppfattas av många som oväntat och är, trots studiens begränsningar, anmärkningsvärt. Aktuell forskning kring D-vitaminets fysiologi och epidemiologiska samband som kan förklara bl a denna effekt kommer här att presenteras. Artikeln ger inte en systematisk översikt av den omfattande litteraturen utan vill uppmärksamma läkarkåren på en rad forskningslinjer som tyder på att vi när det gäller folkhälsofrågor borde öka intresset för vitamin D.

Vitaminbehandling uppfattas i läkarkåren ofta som harmlös placebo, ibland som riskabelt kvacksalveri, och sannolikt riktas ofta egenbehandling med vitaminer alltför ospecifikt mot mer eller mindre diffusa symtom. Många vitaminbristtillstånd är svåra att fastställa även för läkare, och bristsyndrom som skörbjugg, pellagra och beriberi har blivit så sällsynta att många läkare aldrig träffar på dem. Dessutom fokuserar medicinsk rapportering kring vitaminer oftare på risker med t ex A-vitamin eller folsyra än på positiva effekter.

Vitamin B₁₂ utgör dock ett exempel på hur tänkandet kring vitaminbehandling kan utvecklas i en annan riktning. Vitamin B₁₂ upptäcktes som botemedel mot pernicios anemi, medan lättare bristtillstånd på den tiden var okända. I takt med forskningens framsteg har läkarkåren sedan vant sig vid att laboratoriemässig verifiering och behandling av mindre uttalad B₁₂-brist kan ge effekt mot till synes ospecifika, ofta neuropsykiatriska, symtom.

Aktuella forskningsrön tyder på att vi nu på ett liknande sätt måste omvärdera vår syn på D-vitamin [2-6]. Pernicios anemi motsvaras här av rakit och osteomalaci, konsekvenser av svår D-vitaminbrist, som idag betraktas som rariteter. (På 1920-talet däremot väckte upptäckten av ett botemedel mot rakit sensation och förlänade Adolf Windaus Nobelpris i kemi 1928.)

Förbättrade analysmetoder och ökande kunskaper om D-vitaminets fysiologi och status i olika populationer ger nu stöd för att även mindre uttalade bristtillstånd kan öka risken för ohälsa. Här gäller det inte bara skelettsjukdomar som osteoporos utan även maligniteter, autoimmuna, inflammatoriska och metabola sjukdomar samt infektioner och neuropsykiatriska tillstånd. Till stor del rör det sig om epidemiologiska samband där kausaliteten inte säkert kan avgöras; dock finns ett stort antal klarlagda mekanismer för hur D-vitaminbrist skulle kunna bidra till dessa åkommor.

»... inte bara skelettsjukdomar som osteoporos utan även maligniteter, autoimmuna, inflammatoriska och metabola sjukdomar samt infektioner och neuropsykiatriska tillstånd.«

Att i klinisk rutin upptäcka och behandla D-vitaminbrist skulle kunna ha oanade folkhälsoeffekter.

Källor för D-vitamin

D-vitamin kan ses både som vitamin och som hormonprekursor, eftersom vissa av D-vitaminets metaboliter är aktiva i ett »D-vitaminendokrint system«. Vi producerar själva D-vitamin i huden när den exponeras för ultraviolett ljus (B-fraktionen av UV-ljus) (Figur 1). Vi kan även ta upp D-vitamin från kosten. Detta dubbla tillgodoseende är unikt bland mikronutrier. Eftersom UVB filtreras bort i atmosfären när solen står lågt, kan vi på våra breddgrader bara bilda D-vitamin några timmar runt lunchtid under sommarhalvåret, vid midsommartid möjligen något mer. Ju större exponerad hudyta, desto mer D-vitaminsyntes. Dock uppstår ett jämviktsläge efter cirka en halvtimme, varefter ingen ytterligare nettoproduktion sker. D-vitaminer tillgången påverkas alltså av klädstil och solningsvanor [6-9].

Förmågan att bilda D-vitamin avtar med åldern, varför de äldre i befolkningen särskilt utsatta för D-vitaminbrist [10-11].

Hudfärg påverkar också synteshastigheten. Om en ljushyad person solar avklädd tills huden börjar rodna av solbränna (15-20 minuter) bildas minst 250 µg (= 10 000 IE; 10 µg = 400 IE) D-vitamin (rekommenderat kostintag är 7,5 µg/dag). Mörkhyade personer behöver 5-10 gånger längre tid i solen för att uppnå samma mängd [12]. På tropiska breddgrader är detta inget problem vid traditionell livstil, men i modernt storstadsliv motverkas ofta solexponering, t ex genom inomhusvistelse, luftföroreningar och heltäckande klädsel. När mörkhyade invandrare från solrika länder hamnar i Skandinavien och fortsätter med sin traditionella (D-vitaminfattiga) kost och dessutom beslöjar sig, blir svår D-vitaminbrist vanlig [13-15]. I muslimska länder är problemet känt bland läkare, som ofta behandlar muskuloskeletala smärtor hos kvinnor med D-vitamin [16, 17].

D-vitaminsyntesen varierar således med såväl latitud, årstid, väderlek, livsstil och ålder som hudfärg.

Globalt sett är den UVB-stödda syntesen överordnad kosten som D-vitaminskälla, medan befolkningen i Europas och Nordamerikas solfattiga regioner i högre grad får förlita sig på kost-

SAMMANFATTAT

D-vitamin och dess metaboliter utgör ett viktigt endokrint system med effekter på genuttrycksnivå i de flesta vävnader, inklusive hjärnans neuron. **Vårt lands** geografiska latitud (som begränsar tillgången på UV-ljus typ B), undvikande av sol och bristfällig kost har bidragit till att D-vitaminbrist/insufficiens är vanlig. Riskgrupper är äldre, mörkhyade och beslöjade. **D-vitamininsufficiens** kan vara en väsentlig riskfaktor för

vanliga cancerformer och diabetes samt kardiovaskulära, autoimmuna och neuropsykiatriska sjukdomar. Gränsvärdet för denna effekt ligger högre än gränsen för egentlig D-vitaminbrist. **Utökade förebyggande** åtgärder och behandling av D-vitaminbrist/insufficiens skulle kunna förbättra folkhälsan; ytterligare forskning behövs. **D-vitaminbehandling** försvåras idag bl a av brist på lämpliga preparat.

källor. Genomsnittligt kostintag av D-vitamin i olika europeiska länder utgör endast 2,5–4 µg/dag. Norge och Island, med hög fiskkonsumtion och fiskleverolja som vanligt kosttillskott, ligger dock på minst dubbla nivån [18, 19].

År 1997 fick svenska kvinnor i genomsnitt 4,9 och män 6,2 µg/dag från kosten, vilket är bättre än i många andra länder, men särskilt yngre kvinnor ligger lågt [20]. Livsmedelsverket rekommenderar idag ett intag av 10 µg upp till 2 års ålder och över 60 år och till gravida och ammande kvinnor samt 7,5 µg för övriga.

Bland kostkällor är fiskleverolja rikast på D-vitamin, men har tyvärr en riskabelt hög A-vitaminhalt. Andra kostkällor är fet fisk (ål, lax, makrill, sill och sardiner men även gös och abborre), äggula, kantareller (särskilt trattkantareller), D-vitaminberikade livsmedel (lättvarianter av olika mejeriprodukter och samtliga margariner) och naturligt feta, sommarproducerade mjölkprodukter [21, 22]. Kantarellerna är de enda väsentliga vegetariska D-vitaminkällorna.

Kostens betydelse på nordliga breddgrader framgår i en studie av inuiter på Grönland [23], där de som tillämpade västerländsk kost hade mer än 3 gånger högre frekvens D-vitaminbrist än de som fortsatt med sin traditionella kost.

Svenskar solar dock så pass mycket att D-vitaminforskning som bara tar hänsyn till kostintaget missar viktig information.

Animaliskt D-vitamin (inklusive vår egen produktion) utgörs av vitamin D₃ (kolekalciferol), medan svamparna bidrar med vitamin D₂ (ergokalciferol). Molekylvarianternas aktiva metaboliter ger liknande effekter i biologiska system [24] men binder i olika grad till plasmaproteiner, varför D₃ hos människa får längre effektduration och dosmässigt blir 2–10 gånger mer potent än vitamin D₂ [25, 26].

Fysiologi och mekanismer

En förutsättning för uppfattningen om D-vitaminets utvidgade betydelse har varit kartläggningen av D-vitaminrelaterade enzymssystem och receptorer i olika vävnader [27, 28].

D-vitamin kan lagras i fettväv och omvandlas i levern till 25-hydroxi-D-vitamin (kalcidiol, kalcifediol, 25-OH-D), vilket sedan binds till plasmaproteiner; 25-hydroxyleringen kan även ske i hudens keratinocyter [29]. I nästa steg omvandlas 25-OH-D med hjälp av 1 α -hydroxylas till 1,25-dihydroxi-D-vitamin (kalcitriol, 1,25(OH)₂D), den mest aktiva formen. Man trodde tidigare att denna omvandling skedde endast i njuren, men numera vet man att 1 α -hydroxylas finns i en stor del av kroppens vävnader och att lokal omvandling av 25-OH-D till kalcitriol med parakrin eller autokrin reglering sker i bl a tarmmukosa, benvävnad, muskler, neuron, pankreas, prostata och lymfocyter.

Kalcitriol inaktiveras av CYP24 och CYP3A4 (olika enzymer i cytokrom P450-familjen). Vissa läkemedel (t ex fenytoin och rifampicin) och betelnötter kan öka kalcitriolkatabolismen och orsaka osteomalaci [30–32]. Kalcitriol är kroppens mest potenta steroidhormon, aktivt i pikogramkoncentrationer, och plasmanivån regleras normalt mycket exakt via njuren och paratyroidea i relation till blodets kalciumnivå. Förrådet av 25-OH-D räcker för syntes av den molärt mycket mindre mängden kalcitriol i serum, utom i de svåraste bristsituationerna. Kalcitriols parakrina/autokrina funktioner i olika vävnader gynnas däremot av högre nivåer av 25-OH-D i serum [5, 27, 33].

Bäst upplysning om D-vitaminstatus ger alltså förrådsformen 25-OH-D [2, 3, 6, 28], som nu analyseras på ett ökande antal kliniskt kemiska laboratorier. Betydelsen av denna insikt framgår av en studie av årstidsberoende depressioner [34], där man ville undersöka D-vitaminets roll. Man mätte då den akti-



Figur 1. Kvartslampor för hemmabruk fick under mitten av 1900-talet spridning som ett sätt att kompensera vinterhalvårets bristfälliga UV-ljusbestrålning. Författarens hustru syns längst till vänster.

va formen, kalcitriol, fann inga signifikanta skillnader och drog den med stor sannolikhet felaktiga slutsatsen att D-vitaminbrist inte bidrar till vinterdepressioner; därmed fördröjdes klinisk testning av D-vitamin mot vinterdepression ett decennium.

Som alla steroidhormoner påverkar kalcitriol (och i viss mån även 25-OH-D) en specifik nukleär receptor, vitamin-D-receptorn (VDR), med genexpressionseffekter på över 200 gener [35]. VDRs utbredning i olika kroppsvävnader överlappar i stor utsträckning den av 1 α -hydroxylas. D-vitaminsystemet reglerar således genom parakrina/autokrina mekanismer en rad funktioner i kroppen utöver omsättning av kalcium och benvävnad. Det finns belägg för bl a immunmodulerande, antiinflammatoriska, celldifferentierande och antiproliferativa effekter, vilka kräver högre kalcitriolkoncentrationer än regleringen av kalciumnivån i blodomloppet.

Dessa s kicke-kalcemiska effekter är alltså beroende av en lokal omvandling till kalcitriol i den aktuella vävnaden. Om man vill förstärka dessa effekter, medför systemiskt tillfört kalcitriol hög risk för hyperkalcemi. I stället kan man antingen med D-vitamin förbättra tillgången på naturligt substrat (25-OH-D) eller tillföra syntetiska kalcitriolanaloger där den kalcemiska effekten minskats.

VDR-genen och flera genpolymorfismer har identifierats, och preliminärt har man påvisat kopplingar mellan VDR-polymorfismer och t ex bentäthet, primär hyperparatyroidism, muskelstyrka och kroppslängd [28, 36–39]. Cellmembran har andra typer av D-vitaminreceptorer kopplade till s k andra-budbearsystem med snabba effekter på t ex pankreas' β -celler, monocyter och kondrocyter, där även metaboliten 24R,25(OH)₂D har effekt [40].

D-vitamin och muskuloskeletala systemet

D-vitamins centrala betydelse för kalciumomsättning och skelettminalisering är välkänd [4–6, 11, 41–43] och berörs här i korthet. D-vitamin krävs för kalciumabsorption i tunntarmen, och uttalad brist yttrar sig som rakit (bristande mineralisering av benmatrix under uppväxtåren) och osteomalaci (motsvarande sjukdom hos vuxna). Nivåer av 25-OH-D korrelerar med bentäthet i en amerikansk populationsstudie och hos finska värnpliktiga män [44, 45].

En av orsakerna till osteoporos hos äldre är sannolikt kroniskt D-vitaminunderskott. Flera studier visar att benstatus årligen försämras under den del av året när D-vitaminnivåerna är som lägst. Det finns ett samband mellan plasmanivåer av 25-

OH-D och parathormon (PTH). När 25-OH-D sjunker, minskar kalciumupptaget i tunntarmen [46], medan PTH stiger och då antas bidra till nedbrytning av benvävnad.

Flera forskargrupper har använt dessa samband för att avgränsa för behälsan optimala 25-OH-D-nivåer och kommit fram till gränsvärdet 50–80 nmol/l [41, 47, 48], dvs långt ovan 25 nmol/l, gränsen för egentlig D-vitaminbrist. PTH-stegringen påverkas av ålder, magnesiumtillgång och kalciumintag; högre D-vitaminnivåer minskar behovet av kalcium [19, 49, 50].

En metaanalys av D-vitaminbehandling vid osteoporos visar att 20 µg/dag i kombination med kalcium är effektivare än lägre dosering [42]. Högre dosering har knappast studerats vid osteoporos, men en kontrollerad studie på friska äldre kvinnor visade att 54 µg vitamin D₂/dag kunde öka kortikal benmassa i metakarpalben [51]. Vid manifest osteoporos är bisfosfonater effektivare, men framgångsrik behandling förutsätter optimalt D-vitaminstatus, vilket inte alltid är fallet [52].

Att även artros har samband med D-vitaminbrist antyds av en långtidsuppföljning av knäartrospatienter i USA, där patienter med 25-OH-D under 75 nmol/l hade sämre prognos [53].

I frakturprofylaxstudier har man uppmärksammat att D-vitamin tycks påverka själva falltendensen, vilket stöds av en metaanalys [54]. Det är känt sedan länge att D-vitaminbrist orsakar myopati med specifik atrofi av de för balansen viktiga typ II-fibrerna och bidrar till åldrandets muskelförlust. Atrofin kan dock reverseras med tillräcklig dos och duration av D-vitamin, vilket också förbättrar neuromuskulär koordination. På molekylärnivå påverkar D-vitamin både kalciumjontransport och syntes av bl a aktin och troponin C [55-60].

D-vitamin och cancer

Det finns idag omfattande epidemiologiskt stöd för hypotesen att D-vitamin motverkar uppkomsten av flera vanliga cancerformer (i bröst, tjocktarm, ändtarm, livmoder, äggstockar och prostata samt lymfom) [61]. En korrelation mellan årlig UVB-strålning i olika delar av USA och såväl incidens som mortalitet i olika cancersjukdomar visar tydligt detta samband [62]. Starkast samband uppvisar koloncancer, där en metaanalytisk dos-responsstudie kommit fram till att dagligt intag av 25 µg eller serumnivå av 25-OH-D >82 nmol/l minskar risken med 50 procent [63].

Sambandet har visats även i andra länder, nyligen också i Sverige, där Smedby och medarbetare i en fall-kontrollstudie [64] visat att högre UV-exponering under livet minskar risken för non-Hodgkin-lymfom (samma studie visade även skyddande effekt mot reumatoid artrit).

Kalcitriols antiproliferativa, prodifferentierande och apoptosmodulerande effekter är sannolikt av betydelse. Kalcitriol har visats utöva en cytotoxisk effekt på gliomceller, och i en pilotstudie svarade 3/11 gliom-/astrocytompatienter med fullständig klinisk utläkning på tillägg av D-vitaminanalog till övrig cancerbehandling [65, 66]. När män med spridd prostatacancer följdes med prostata-specifikt antigen (PSA) under 1 år med tillägg av 50 µg D-vitamin/dag eller placebo till sedvanlig behandling, ökade PSA signifikant mindre med tillägg av D-vitamin [67]. Dessa behandlingsstudier är små, men indikerar att D-vitamin går utmärkt att kombinera med vedertagen cancerbehandling.

En större interventionsstudie använde tyvärr en D-vitamin-dos som bara marginellt kunde höja 25-OH-D-nivån. Individerna med lägst initial 25-OH-D-nivå löpte dock 2,5 gånger högre risk för koloncancer [68]. Mycket tyder alltså på att D-vitaminunderskott ökar tumörrisk överlag, varför kampanjen att minska hudcancerincidensen genom minskad solexponering

riskerar att öka total tumörincidens. Mer nyanserad rådgivning behövs [69].

Metabola, kardiovaskulära och immunologiska sjukdomar

Redan på 1980-talet påvisade svenska forskare samband mellan D-vitaminnivåer, insulinresistens och blodtryck [70-72]. Idag finns starkt stöd för samband mellan D-vitaminunderskott, diabetes typ 2, övervikt, hypertoni, hjärtinfarkt och stroke [33, 73-75]. Insulinfrisättning stimuleras av kalcitriol lokalt i β-cellerna, och lägre 25-OH-D-nivåer har samband med insulinresistens och HbA_{1c}-förhöjning [33, 72, 76, 77]. Blodtrycksregleringen tycks påverkas via renin-angiotensinsystemet, och 25-OH-D-nivåer korrelerar negativt till serumnivåer av både akutfasprotein (CRP) och matrixmetalloproteaser (som anses inblandade i inflammatoriska, aterosklerotiska processer) och positivt till apolipoprotein A1 [71, 78-81]. Via dessa och andra mekanismer kan D-vitaminunderskott bidra till uppkomsten av metabolt syndrom och ateroskleros.

Även för diabetes typ 1 finns kopplingar till låga D-vitaminnivåer, troligast via immunologiska mekanismer. Högre dos av D-vitamin under barnåren förknippades i en finsk prospektiv populationsstudie med 80 procent lägre incidens av diabetes typ 1 [82]. Finndet stöds av studier från andra länder.

Multipel skleros och reumatoid artrit har gemensamt att deras patientföreningar sedan länge verkat för resor till soligare länder och att dessa sjukdomar (liksom diabetes typ 1 och inflammatoriska tarmsjukdomar) räknas till Th 1-medierade autoimmuna sjukdomar. Högre incidens på solfattiga breddgrader har påvisats för dessa sjukdomar (utom för reumatoid artrit). Eftersom D-vitamin såväl modulerar immunförsvaret på cellulär nivå och minskar TNFα-nivåer som motverkar Th 1-medierade autoimmuna förlopp, är det en rimlig hypotes att D-vitaminunderskott bidrar även till dessa sjukdomar [5, 83-86]. För såväl multipel skleros som reumatoid artrit finns behandlingsstudier med D-vitamin. Den svenska studien av reumatoid artrit [87] var placebokontrollerad, visade klar behandlingseffekt och gav föga biverkningsproblem trots mycket hög dosering.

Psoriasis behandlas rutinmässigt med D-vitaminderivat lokalt; systemisk behandling tycks dock inte ha studerats.

Även immunförsvaret mot infektioner moduleras av D-vitamin, och underskott har föreslagits predisponera för såväl tuberkulos som influensa. D-vitamin tillägg kan förbättra behandlingsresultaten vid tuberkulos [31, 88-91].

Det finns också stöd för att D-vitamin skyddar mot tandlossning och gingivit [92, 93].

Betydelse inom psykiatri

Ny forskning tyder på att D-vitamin även påverkar hjärnan. Man har t ex visat att många av hjärnans neuron dels innehåller 1α-hydroxylas, som aktiverar D-vitamin till kalcitriol, dels har receptorer för kalcitriol (VDR), vilket ju är en förutsättning för att hjärnans funktioner skall kunna påverkas [94, 95]. En rad fynd stöder att kalcitriol är viktigt för nervsystemets normala utveckling och har neuroprotektiva effekter [96-98], med potentiell betydelse för såväl Parkinsons som Alzheimers sjukdom.

En liten amerikansk studie [1] har visat att vinterdepressioner förbättras mer av D-vitamin än av ljusbehandling. Andra interventionsstudier [99, 100] har visat att nedstämdhet, trötthet och irritabilitet kan förbättras av D-vitamin tillförsel. Osteoporos är överrepresenterat vid depression, sannolikt även vid schizofreni; psykiatrisk sjukhusvård är en väsentlig riskfaktor för frakturer [101-105].

En populationsstudie från Nordnorge har visat samband mel-

lan låga 25-OH-D-nivåer och depressivitet och mellan höga PTH-nivåer och sämre resultat på kognitiva test [106]. Bland annat epidemiologiska data har legat till grund för hypotesen att D-vitaminbrist under graviditet kan påverka fostrets hjärna så att risken för framtida schizofreni ökar [96, 107, 108]; dessutom är D-vitaminbrist vanlig bland kroniskt psykiatriskt sjuka [109].

Eftersom inga större behandlingsstudier har utvärderat D-vitamin i psykiatri, vet vi inte i vilken grad psykiatriska patienter skulle gagnas av D-vitamin-supplement och inte heller hur stor andel av vårt nordliga lands neuropsykiatriska ohälsa som beror på otillräcklig tillgång på D-vitamin.

D-vitamin och integrativa mått på ohälsa

En svensk studie har visat att bentäthet (som i USA har en säkerställd koppling till 25-OH-D-nivåer [44]) predicerar överlevnad [110]. I en holländsk prospektiv äldrepopulationsstudie utgjorde D-vitaminbrist/-insufficiens en oberoende riskfaktor för såväl överlevnad som placering i vårdhemsboende [111].

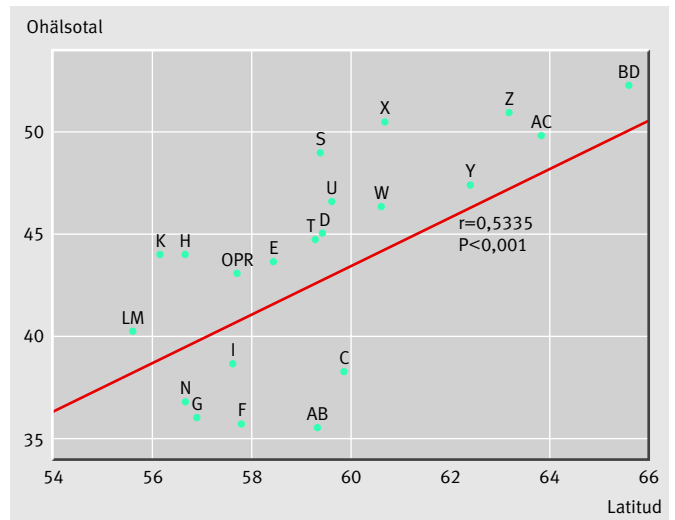
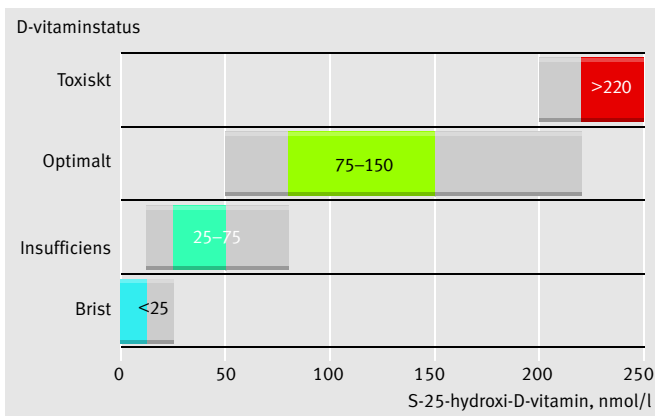
I Sverige uppvisar Försäkringskassans ohälsotal för olika län en högsignifikant korrelation med latituden för länens befolkningscentra ($r=0,53$; $P<0,001$) (Figur 2). I en multipel regression kunde sambandet inte förklaras bättre med medelålder, befolkningstäthet, medelinkomst eller arbetslöshet [opubl data]. Vi har inga svenska studier på 25-OH-D-nivåer i olika landsändar, men i andra avlånga länder korrelerar latitud till 25-OH-D-nivåer [74, 112], varför D-vitaminstatus som bidragande orsak till svensk ohälsa är värd att utreda ytterligare.

Riskgrupper

Alla som bor på våra breddgrader vintertid riskerar D-vitaminunderskott; särskilt utsatta är personer som sällan vistas ute i solen [9, 113, 114], äldre [11], personer med mörk hudpigmentering, personer som skyler stor del av huden med kläder eller som konsekvent använder UV-skyddande solkräm, personer med utbredda brännskador, veganer och andra som inte äter fisk eller mjölkprodukter [115], personer med fettmalabsorption [116] (inklusive orlistatbehandlade) och överviktiga (fettväv anses binda upp det fettlösliga D-vitaminet [117, 118]).

I princip kan sjukdomsbilder som regelmässigt förbättras under juni-augusti eller i samband med solsemester och/eller har ökad frekvens bland ovanstående riskgrupper misstänkas ha samband med D-vitaminunderskott. I primärvården bör

Figur 3. D-vitaminstatus relaterat till 25-OH-D-nivåer. Områdena överlappar; gråzonerna representerar den oenighet om gränsdragningar som kvarstår. Inlagda siffror återger författarens uppfattning. Brist och insufficiens sammanfattas ibland som hypovitaminosis D (D-vitaminunderskott). Populationsbaserade referensområden anges ofta som 25–125. Flera laboratorier rapporterar dock helt enkelt >75 som önskvärd nivå.



Figur 2. Scattergram baserat på Försäkringskassans ohälsotal januari–oktober 2005 och latitud för respektive läns folkrikaste ort (bokstäver anger länsbokstav). Korrigerat för folkmängd.

man ha dessa riskgrupper i åtanke och kontrollera deras S-25-OH-D vid muskuloskeletala symtom, diabetes, övervikt, autoimmuna tillstånd, maligniteter och depressivitet.

Brist och insufficiens: gränsvärden och laboratorieprov

D-vitaminbrist brukar definieras som S-25-OH-D under 25 nmol/l, med hög risk för rakit/osteomalaci och myopati, ofta med förhöjt S-PTH och S-ALP (alkaliska fosfataser).

Mindre uttalat underskott, ofta benämnt D-vitamininsufficiens, medför hälsorisker på längre sikt, och här är gränsvärdena mer omdiskuterade (Figur 3). En metaanalys som integrerat effekter på olika områden har kommit fram till gränsen 75 nmol/l, vilken stöds av flera andra undersökningar [47, 48, 77, 119]. I svenska undersökningar brukar majoriteten av populationen ligga under detta värde [113], åtminstone under vinterhalvåret. Eftersom en stor del av västvärldens befolkning har suboptimala nivåer är populationsbaserade referensområden av litet intresse. Det krävs troligen 25-OH-D-nivåer över 220 nmol/l för att hyperkalcemirisk skall uppstå [2], fränsett vid granulomatösa sjukdomar (framför allt sarkoidos) och hyperparatyreoidism.

Vid laboratorieutvärdering av behandling gäller det att känna till laboriemetodens korsreaktivitet mellan 25-OH-D₂ och 25-OH-D₃. Om metoden huvudsakligen mäter 25-OH-D₃ kommer behandling med vitamin D₂-preparat (se nedan) att resultera i lägre serumnivåer [25, 26]. Bäst information får man givetvis om metoden kan ange nivåer för dessa vitaminformer var för sig, eller genom att behandla med D₃-preparat. PTH förväntas sjunka som tecken på framgångsrik D-vitaminbehandling [120], analogt med homocystein vid behandling med folsyra eller kobalamin. Serumkalcium och eventuellt kalcium i dygnsurin bör kontrolleras med lämpliga intervall.

Behandling och säkerhet

Behandling med D-vitamin har länge hämmats av en rädsla för överdosering, vilken nu visats vara kraftigt överdriven [2]. Omvandlingen till aktiv form i flera steg är en inbyggd säkerhetsmekanism, och de fall där toxiska effekter av D-vitamin dokumenterats har antingen gällt extremt höga doser (>250 µg/dag under lång tid eller stöddoser på ≥7 500 µg) eller individer med specifika riskfaktorer (sarkoidos, tuberkulos och andra granulomatösa

sjukdomar där vissa immunceller aktiverar 1 α -hydroxylas ohämmat [121], primär hyperparatyreoidism, uttalad njurinsufficiens och vissa maligniteter). D-vitamin kan i dessa fall orsaka hyperkalcemi, hyperkalciuri och, på sikt, njurstenar och kalcinos.

Med hänsynstagande till dessa risker har europeiska kommissionen fastställt »tolerabel upper intake level« (UL) för kosttillskott med D-vitamin [18], dvs en daglig dos som med marginal betraktas som riskfri även vid kroniskt bruk. Upp till 10 års ålder är UL 25 μ g, från 11 år och uppåt gäller 50 μ g (=2 000 IE). Vid medicinskt övervakad behandling kan givetvis högre doser tillämpas.

En rimlig indikation för D-vitaminbehandling är substitution vid otillräcklig tillgång från sol eller kost för att förebygga negativa hälsoeffekter av D-vitaminbrist oavsett grundsjukdom. 25-OH-D-nivån bör höjas till 75–150 nmol/l. Det bör betonas att det här inte rör sig om farmakologiska megadoser, utan om återställande av den naturliga D-vitaminintillgången.

Dosbehov och säkerhet har undersökts i studier [122, 123] som talar för att 100 μ g vitamin D₃/dag ger tillfredsställande 25-OH-D-nivå utan biverkningsrisk. Bland de små behandlingsstudier som gjorts vid »extraskelatala« indikationer kan nämnas att Brohult och Jonson behandlade reumatiker med 2 500 μ g vitamin D₂/dag under 1 år (en dos som ingen vågar rekommendera idag), men endast 1 av 25 patienter utvecklade hyperkalcemi [87].

D-vitamin, som är fettlösligt, kan lagras i kroppen varför daglig tillförsel är onödig. I en studie gavs vitamin D₃-kapslar à 2 500 μ g var fjärde månad, vilket minskade frakturfrekvensen signifikant och ökade S-25-OH-D till 74 nmol/l jämfört med 53 i kontrollgruppen [124]. När äldre patienter injicerades med 3 750–7 500 μ g årligen minskade frakturfrekvensen med 25 procent [125]. Såväl veckovis som daglig tillförsel har också tillämpats. Med vitamin D₃ infinner sig farmakokinetisk jämvikt efter cirka 5 månader [122].

I Fass finns kombinationspreparat kalcium-vitamin D₃ godkända för osteoporosbehandling. Rekommenderad dos ger dock endast 20 μ g vitamin D₃/dag. Högre kalciumdos ökar njurstensrisken. AD-droppar kan inte användas vid D-vitaminbrist, eftersom detta skulle ge toxiska A-vitaminsdos. Sveriges enda enkel-

preparat är vitamin D₂-beredningar ex tempore: ergokalciferol-droppar 7,35 mg/ml som doseras 3–5 droppar en gång/vecka (motsvarar 75–125 μ g/dag) och ergokalciferollösning 35 μ g/ml. Eftersom preparaten innehåller vitamin D₂ försvåras tyvärr laboratorieutvärdering. Liknande behandling har dock utvärderats på argentinska kvinnor [126], där 250 μ g vitamin D₂/dag under 3 månader gavs komplikationsfritt. Rena vitamin D₃-preparat finns i bl a Tyskland och bör kunna licensförskrivas.

Framtida betydelse

Dessa perspektiv på möjliga konsekvenser av D-vitaminunderskott ter sig snarast som ett paradigmskifte. D-vitaminets betydelse vid en rad vitt skilda tillstånd har sådana likheter med statinernas s k pleomorfa effekter (som inte förklarats av kolesterolsänkning) att Grimes framfört hypotesen att statinerna egentligen utgör D-vitaminanaloger [127].

Åtskilliga svårbehandlade tillstånd utan känd etiologi har ännu inte undersökts tillräckligt när det gäller D-vitaminets möjliga roll (t ex utmattningsdepressioner, kroniskt trötthetsyndrom, ADHD, sömnapnéer, irriterade tarmens syndrom, prostatahyperplasi, kronisk urtikaria och glaukom).

I förhållande till möjlig potential har påfallande få interventionsstudier gjorts, trots att en rad forskare försökt öka intresset för området. En överdriven rädsla för toxiska effekter tycks också ha gjort att D-vitaminsdos i studier ofta varit för låga för att rimligen ge effekt [68, 128]. Att D-vitamin saknar patent-skydd har sannolikt bidragit till det låga intresset.

Idag pågår forskning kring effekten av syntetiska kalcitriol-analoger med minskade kalcemiska och förstärkta antiproliferativa eller immunmodulerande effekter [129]. Det är dock även angeläget att studera om riskgrupperna för D-vitaminbrist/-insufficiens är större än vi trott i vårt polnära land och hur mycket vår folkhälsa skulle kunna förbättras genom att identifiera riskgrupperna och normalisera deras D-vitaminsstatus.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Gloth FM 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging*. 1999;3(1):5-7.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):842-56.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89(5):552-72.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:362-71.
- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol*. 2005;62:265-81.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med*. 2000;247:260-8.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D [invited review]. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289:F8-28.
- Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1247-57.
- Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. *J Intern Med*. 2006;259:539-52.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16:713-6.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(6):419-24.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*. 2006;96(2):252-61.
- Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, Torrang A, Rostgaard K, Munksgaard L, et al. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):199-209.
- Lind L, Hänni A, Lithell H, Hvarfner A, Sörensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens*. 1995;8(9):894-901.
- Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr*. 1998;79(4):315-27.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective [review]. *Br J Nutr*. 2005;94(4):483-92.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-3.
- Brohult J, Jonson B. Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis. A double-blind clinical trial. *Scand J Rheumatol*. 1973;2(4):173-6.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
- McGrath JJ, Feron FP, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Vitamin D3-implications for brain development [review]. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):557-60.
- Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels: The Tromsø study. *J Neurol*. 2006;243(4):464-70.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28.