

# D

## Allmenntedisinske utfordringer

Utposten publiserer artikkelserien under denne fellesbetegnelsen. Vi ønsker å sette søkelys på felter av allmenntedisinen som kan virke vanskelige, uklare og diffuse, og som man kanskje ikke lærte så mye om på doktorskolen, men som vi stadig konfronteres med i vår arbeidshverdag. Redaksjonen ønsker også innspill fra leserne.

# Vitamin D-mangel i allmenntedisin

■ KIRSTEN VALEBJØRG KNUTSEN *fastlege Romsås legesenter, Oslo og stipendiat ved Avdeling for allmenntedisin, UiO*

De siste 10 årene har flere observasjonsstudier vist at vitamin D-mangel er assosiert med negative helseutfall for sykdommer som kreft, immunologiske sykdommer og hjertekarsykdom, og rekvirering av blodprøveanalyser for vitamin D-status er sterkt økende. Allmenntedisinere som har begynt å måle vitamin D hos sine pasienter oppdager at mange ligger under nedre anbefalte nivå. Hva vet vi egentlig om helsekonsekvenser av vitamin D-mangel? Er et normalt vitamin D-nivå bare en markør for andre viktige faktorer som et sunt kosthold og variert fysisk aktivitet? Skal vi fortsette med å rekvirere vitamin D-analyser og hvis ja – på hvilke indikasjoner? Hva er anbefalt vitamin D-nivå og hvordan behandler vi vitamin D-mangel i allmenntedisin? Denne oversikten vil prøve å besvare noen av disse spørsmålene.

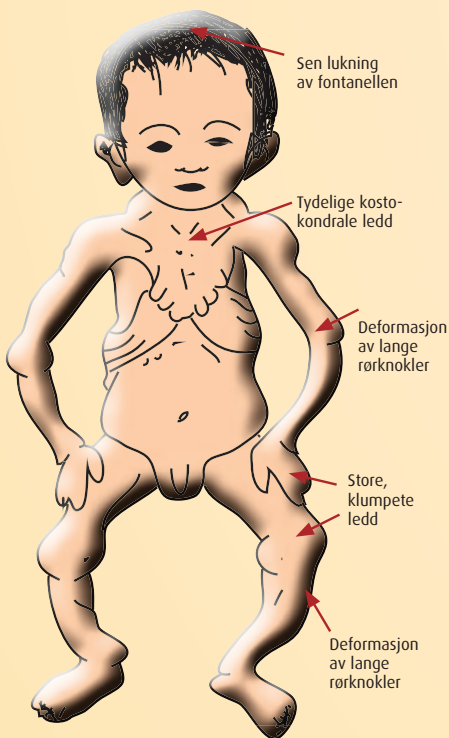
### Bakgrunn og historie

Fra siste halvdel av 1600-tallet og frem til begynnelsen av 1900-tallet, under den industrielle revolusjon, så man at opptil 90 prosent av barn i byene utviklet en sykdom som gav skjelettdeformiteter (rakitt). Disse barna hadde en betydelig økt mortalitet. Infeksjoner var den hyppigste dødsårsaken. I 1822 så den polske legen Sniadeci at barn som bodde på landet, utenfor Warszawa by, sjelden hadde bendeformiteter. Han oppdaget at bybarna ble bedre etter opphold på landet og mente at sollys kunne kurere og forebygge rakitt. I det vitenskapelige miljø var det ingen aksept for at sollys kunne virke på skjelettet. Først etter første verdenskrig ble det gjort systematiske forsøk som viste at soleksponering, tran eller UV-lampebestråling av mat og kropp kunne både kurere og forebygge rakitt. På 1930-tallet greide man å isolere vitamin D. Dette vitaminet kunne forklare sammenhengen mellom skjeletthelse, fiskeolje og soleksponering. Etter andre verdenskrig var rakitt nærmest utryddet i den vestlige verden, og i enkelte land ble det gitt høye daglige doser vitamin D for å unngå rakitt. På 1960-tallet kom det bekymringsfulle rapporter om barn med hyperkalsemi. Hos noen få spebarn var dette kombinert med andre misdannelser, Williams

syndrom er et slikt eksempel. Først i 1993 oppdaget man at Williams syndrom var en medfødt kromosomdefekt der dannelsen av aktivt vitamin D var ute av kontroll. Selvom den gravide som fødte barn med Williams syndrom ikke hadde tatt vitamin D-tilskudd i svangerskapet, ble vitamin D mistenkt for å være teratogent, på bakgrunn av megatilskudd i dyrestudier. Det ble også avdekket mangelfull kontroll med vitamin D-tilsetning i melk i enkelte land, et par meierier hadde ved en feil tilsatt altfor store doser vitamin D. Etter dette ble myndighetene mer forsiktige med å gi vitamin D-tilskudd. I Norge fortsatte man med vitamin D-tilskudd i form av tran, Sanasol, Biovit og multivitamin tabletter i vinterhalvåret (måneders med r i seg). I løpet av sommerhalvåret fikk de fleste også fylt opp vitamin D-lagret ved å være ut i solen. I den senere tid har smør, margarin og noen melketyper blitt vitamin D-beriket. De siste 20 årene har det igjen kommet rapporter om barn med rakitt, nesten samtlige med innvandrerbakgrunn.

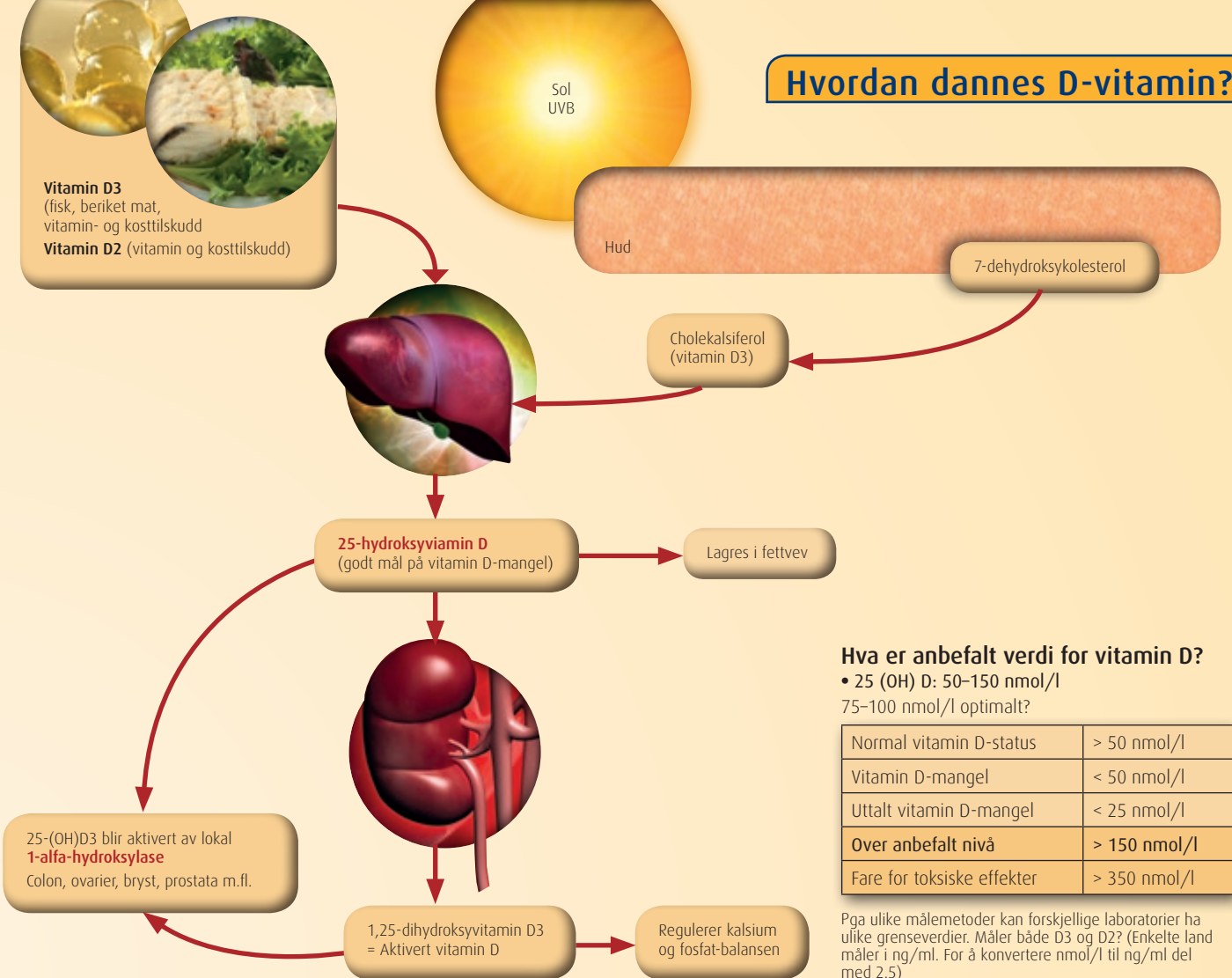
### Vitamin D-metabolismen og hva vi måler i blodprøver

Kilder til vitamin D: Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) dannes ved bestråling av gjæret sopp og



Tegn på rakitt.

## Hvordan dannes D-vitamin?



### Hva er anbefalt verdi for vitamin D?

- 25 (OH) D: 50–150 nmol/l  
75–100 nmol/l optimalt?

Normal vitamin D-status	> 50 nmol/l
Vitamin D-mangel	< 50 nmol/l
Uttalt vitamin D-mangel	< 25 nmol/l
Over anbefalt nivå	> 150 nmol/l
Fare for toksiske effekter	> 350 nmol/l

Pga ulike målemetoder kan forskjellige laboratorier ha ulike grenseverdier. Måler både D3 og D2? (Enkelte land måler i ng/ml. For å konvertere nmol/l til ng/ml del med 2,5)

er tilsatt noen matvarer (ikke i Norge) og i Afi-D2 forte kapsler (reseptpliktig, eneste indikasjon er hypoparathyroid tetani). Vitamin D<sub>3</sub> (cholekalsiferol) finnes naturlig i fet fisk som ørret, laks, sild og makrell. Vitamin D<sub>3</sub> tilsettes for å berike noen matvarer som melk, smør og margarin og som tilskudd i vitamin D-tabletter, kapsler, dråper og miksturer. Solbestråling er menneskets viktigste vitamin D<sub>3</sub>-kilde, men i vinterhalvåret står solen for lavt på himmelen i Norge til at UVB-strålene kan danne vitamin D i eksponert hud (ingen endogen D-vitaminproduksjon i fire måneder i Kristiansand og seks måneder i Hamnerfest). Vi finner derfor betydelig sesongvariasjoner i vitamin D-nivået og inntak via kost og tilskudd er viktig for de som bor i Nord-Europa. I sommerhalvåret blir vitamin D<sub>3</sub> dannet når 7-dehydrokolesterol i huden utsettes for solens UVB-bestråling (med bølgelengde 280–320 nm). Vitamin D (cholekalsiferol) transporteres til lever, der det hydroksyleres til 25 (OH)D ved hjelp av CYP-enzymet. Dette er lagringsformen for vitamin D og er et godt mål for vitamin D-status. I nyrene dannes aktivt vitamin D, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, ved hjelp av CYP enzymet 1-alfa-hydroksylase. Aktivt vitamin D måles bare ved atypisk rakitt, gendefekter og ved nyresvikt. 1,25

(OH)<sub>2</sub>D er ikke et godt mål på vitamin D-status fordi vitamin D-mangel og/eller kalsiummangel gir økningen av PTH som igjen stimulerer til økt dannelse av aktivt vitamin D. De mange mulige ekstra-renale effektene av vitamin D er knyttet til at man de siste årene har oppdaget vitamin D-reseptorer (VDR) på en rekke celler i mange vev, samtidig har forskere også funnet CYP-enzymet 1-alfa-hydroksylase i disse cellene som lokalt kan danne aktivt vitamin D.

**Anbefalt vitamin D-nivå** er bedømt ut fra effekt på helse og når PTH faller/flater ut. Anbefalte verdier kan variere noe fra laboratorium til laboratorium på grunn av ulike målemetoder. Ikke alle laboratoriemetoder skiller mellom D<sub>3</sub> og D<sub>2</sub>.

### Vitamin D som tilskudd

Vitamin D-tilskudd angis i microgram (mcg) eller internasjonale enheter (IU eller IE) og 10 mcg = 400 IE = 1 barneskje tran (5 ml) = 5 dråper D-vitamin til barn.

- Uten resept får man, på apotek og i matvarebutikker, kjøpt vitamin D<sub>3</sub> tabletter og tyggetabletter på 10 og 20 mcg, D<sub>3</sub>-vitamin dråper til barn. I tran, drankapsler, mange

multivitaminer og vitaminmiksturer finner vi også vitamin D<sub>3</sub>-tilskudd. Det kan være nyttig å skrive vitamin D-tablettene på resept hos pasienter med vitamin D-mangel for å bedre compliance. Mange tabletter er uten gelatin (det vil si inneholder ikke svineprodukter).

- Vitamin D<sub>3</sub>-preparater på resept: Detremin dråper (16,7 mcg/dråpe, obs dyrt), Vitamin D 10-20 mcg i kombinasjon med kalsium som tyggetabletter med ulik smak.
- Matvarer som er beriket med vitamin D<sub>3</sub>-tilskudd i Norge: Smør og margarin er tilsatt 8 mcg pr 100 g, ekstra lettmeik og laktoseredusert melk er tilsatt 0,4 mcg pr 100 g. I tillegg er morsmelkerstatning og barnegrøter tilsatt vitamin D<sub>3</sub>.

### Anbefalt daglig inntak av vitamin D (Helse- og helsedirektoratet 2011)

- I kostholdet
  - 10 mcg/dag fra 6–23 måneders alder og for de eldre enn 60 år.
  - For barn og voksne fra to år opp til 60 års alder er anbefalingen 7,5 mcg/dag.
- Som tilskudd
  - Det anbefales at spedbarn som fullammes får tilskudd med 10 mcg vitamin D/dag fra fire ukers alder.



## Behandling av vitamin D-mangel

### Gi vitamin D3 som daglig dose

- 25-50 nmol/l: 20-30 µl (800-1200 IE) pr. dag
    - tilsvarer 2-3 tab. D3 à 10 µl (400 IE)
    - 10 µg eller 20 µg tabletter, reseptfrie eller på resept
    - Alt. tyggetabletter med kalsium
  - < 25 nmol/l: 30-60 µg (1200-2400 IE) pr. dag
    - tilsvarer 3-6 tab. D3 à 10 µg (400 IE)
    - kontroll kalsium og evt. gi kalsiumtilskudd
    - Kontroll etter 1 mnd.
  - Når normalisert vitamin D-nivå, fortsette med lavere dose
  - Compliance! Bedre hvis pasienten får resept. Svelge- eller tyggetabletter, dråper?
- Ikke dobbel dose tran - gir for mye vitamin A!

- Eldre personer som er lite ute i dagslys bør få tilskudd med 10 mcg vitamin D/dag i tillegg til inntaket fra kostholdet.

Eldre over 70 år bør innta minimum 20 mcg vitamin D daglig for å redusere risiko for fall og frakturer viser resultater fra flere studier. Inntak av en årlig megadose vitamin D hos eldre øker risiko for fall og brudd.

Institute of Medicine (IOM) USA og Canada, 2010, anbefaler 15 mcg vitamin D for gravide og personer mellom ett og 70 år, og 20 mcg for de over 70 år.

Øvre tolerabelt inntaksnivå representerer et daglig inntak folk flest kan ha hele livet uten at det oppstår risiko for helseskade (EFSA, European Food Safety Authority).

- Dette er for vitamin D<sub>3</sub> satt til:
  - 50 mcg/dag for barn (1-10 år)
  - 100 mcg/dag for ungdom og voksne

## Utsatte grupper

**INNVANDRERE:** Vitamin D-status varierer mellom ulike innvandringsgrupper, men det er spesielt hos personer med bakgrunn fra Midt-Østen, Sør-Asia og Afrika at vi finner de laveste verdier. Kvinnene i disse populasjonene har ofte svært lave verdier (<25 nmol/l). Årsaken til dette kan være kulturelle tradisjoner med tildekkning, at de unngår soleksponering og har lite inntak av matvarer som er beriket med vitamin D. Grad av hudpigmentering ser i mindre grad enn tidligere antatt ut til å påvirke vitamin D-produksjonen i hud ved soleksponering. De siste 20 årene har det igjen kommet rapporter om barn med rakitt, nesten samtlige med innvandringsbakgrunn.

**UNGDOM:** Gutter og jenter i tenårene har ofte lavt inntak av vitamin D-holdig mat og kosttilskudd. I en studie fant man at 87 prosent av 13 år gamle jenter inntar mindre enn anbefalt daglige dose vitamin D. Det er også en vekst-

spurt i ungdomsårene og da er tilstrekkelig vitamin D-inntak viktig.

**ELDRE:** Eldre på institusjon og hjemmeboende eldre med lavt funksjonsnivå kan ha lav vitamin D-status. Vitamin D-syntesen i huden ved soleksponering avtar med økende alder, samtidig som mange eldre også får kortere soleksponering pga reduserte utendørs aktiviteter, matinntaket reduseres og kosten kan være mangelfull.

**GRAVIDE:** En god vitamin D-status i svangerskapet syntes å være viktig for barnets senere helse. Men vi trenger flere studier for å få kunnskap om andre helseeffekter for barnet av god vitamin D-status hos mor, for eksempel om det gir redusert risiko for å utvikle diabetes. Vi mangler i dag retningslinjer for behandling av gravide med vitamin D-mangel.

**ANDRE:** Pasienter med inflammatorisk tarm sykdom kan ha redusert opptak av fettløselige vitaminer. Pasientgrupper som bruker medisiner som interfererer med vitamin D-metabolismen, for eksempel antiepileptika, steroider og tiazider er også utsatt for vitamin D-mangel.

## Hvilke helseplager gir vitamin D-mangel?

**RAKITT:** Vi vet at barn i vekst utvikler rakitt ved vedvarende lave vitamin D-verdier (25(OH)D <25 nmol/l). Vitamin D-mangel hemmer mineraliseringen av ben og er vanligst fra seks måneders alder til to år. Vi ser deformasjon av de lange rørknokler (på grunn av mineraliseringsdefekt av osteoid) og forandring i rygg ved belastning og utvidelse av epifyse-skivene (på grunn av defekt i chondrocyttenes modning), hyppigst i håndledd, ankler og ribbebruskovergangene. Barna kan også ha diffuse bensmerter, øket irritabilitet, muskelsvakhhet og kramper. Kommer man tidlig til

med behandling er forandringene reversible. Vi kan også se rakitt hos skolebarn og ved vekstspurt i puberteten. Da er muskelsvakhhet, vaggende stiv gange, krumming av lange rørknokler i ben, smerter i ben og rygg de mest vanlige symptomer. Større barn har færre og mer diffuse symptomer og økt risiko for ikke å bli diagnostisert.

**OSTEOMALASI:** Hovedsykdommen hos voksne med vitamin D-mangel er osteomalasi. Det er en forsinket mineralisering av osteoid og kan bare diagnostiseres histologisk. Sammen med kalkmangel kan det gi en sekundære hyperparathyroidisme og hypofosfatemi.

**OSTEOPOROSE, FALLTENDENS OG BRUDD:** Vitamin D-mangel kan hindre barn og ungdom i å nå sin genetisk programmerte høyde og bentetthet. Et vitamin D-inntak på 20 mcg/dag er nødvendig hos eldre for å forebygge falltendens og brudd. Et adekvat vitamin D-nivå i kombinasjon med kalk er nødvendig for å beskytte mot osteoporose og styrke bentettheten.

**INFEKSJONER, IMMUNOLOGISKE SYKDOMMER, CANCER, DEMENS OG HJERTEKARSYKDOM:** Det er påvist vitamin D-reseptorer og lokale enzymer som kan danne aktivt vitamin D i mange vev som rammes av disse sykdommene. Videre forskning på vitamin D's basale cellulære funksjoner vil hjelpe oss til å forstå mekanismene. Flere epidemiologiske studier har vist økt sykkelighet og dårligere prognose hos pasienter med lave vitamin D-verdier sammenlignet med pasienter med høyere, anbefalte verdier. Resultatene fra intervensjonsstudier er sparsomme og ikke konklusive. Vi mangler større, godt planlagte, randomiserte, kontrollerte studier for å se om vitamin D har forebyggende effekt eller kan behandle noen av disse sykdommene. Mange slike studier er i gang og vi vil sannsynligvis i løpet av få år få avklart en del av disse spørsmålene. Så langt, har vi manglende evidens for å kunne anbefale vitamin D-tilskudd i den hensikt å forebygge eller behandle disse ikke skjelett-relaterte sykdommene. I følge Institute of Medicine (IOM) kan vi foreløpig kun dokumentere effekt av vitamin D på helse.

## Behandling og oppfølging av vitamin D-mangel

Ved påvist vitamin D-mangel ved måling av 25(OH)D <50 nmol/l, vil behandlingen avhenge av grad av vitamin D-mangel, alder og årsak til pasientens lave verdier. Skyldes vitamin D-mangelen vitamin D-fattig kosthold og livsstil vil ofte flere familiemedlemmer ha lave vitamin D-nivåer.

Behandlingen med 20-60 mcg vitamin D<sub>3</sub> daglig i en måned vil ofte normalisere vitamin D-nivået.

De fleste pasientene vil ha normale kalsi-

umverdier (og albuminkorrigert kalsium). Men hvis pasienten har svært lavt kalsiuminntak kan vitamin D-behandlingen kombineres med kalsiumtilskudd. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon må følges godt opp, likeledes pasienter med granulomatøse sykdommer, fordi de kan ha en ukontrollert dannelse av aktivt vitamin D og derved få induert en hyperkalsemi.  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -nivået hos pasienter med for eksempel sarkoidose bør ligge rundt 50 nmol/l.

Ellers er det svært, svært sjelden vi ser hyperkalsemi i allmennpraksis ved daglig dosering med  $\text{D}_3$ -preparat.

Ved påvist hyperkalsemi og høye verdier totalvitamin D, har pasienten ofte blitt behandlet med høydose  $\text{D}_2$  eller han har inntatt et uregistrert  $\text{D}_3$ -preparat i megadoser.

Det kan være fornuftig å velge et vitamin D-preparat til behandlingen som pasienten kan bruke som profylaktisk behandling etterpå.

For de få pasientene som trenger behandling med aktivt vitamin  $\text{D}_3$ , kalsitriol, er dette en spesialistoppgave. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan kreve slik spesialisert behandling.

Ved vitamin D-mangel vil ofte PTH og ALP være forhøyet og det kan ta tid før PTH blir normalisert etter behandling for vitamin D-mangel.

I sommerhalvåret kan lett soling i 10–15 minutter (unngå å bli solbrent) tre til fire ganger i uken også være effektivt for å fylle opp vitamin D-lagret. 20 minutters soleksponering av ansikt og underarmer midt på dagen vil danne omtrent 50 mcg vitamin  $\text{D}_3$ .

Vitamin D-mangel er for store grupper en «livsstilssykdom». I allmennpraksis følger vi ofte pasienten over lang tid og er lege for hele familien. Vi har derfor mulighet for å gi tilpassede råd. Det er ulike meninger i vårt samfunn om hvor stor andel av maten som skal berikes med vitamin D – og det er derfor viktig at utsatte grupper tar det tilskudd de trenger på individuelt grunnlag.

#### LITTERATUR

- D-vitamin Opdatering af videnskabelig evidens for sygdomsforebyggelse og anbefalinger. 2010. Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet.
- Tiltak for å sikre en god vitamin D-status i befolkningen. Nasjonalt råd for ernæring. 2006.
- Diagnosis and management of vitamin D deficiency. Simon H S Pearce, Tim D Cheetham BMJ, 16th january 2010, volume 340.
- A review of the health consequences of the vitamin D deficiency pandemic.
- Harald Dobnig. 2012. Journal of the Neurological Sciences 311 (2011) 15–18.