

D-vitaminbehandling och skeletthälsa – svenska riktlinjer behövs

Rekommendationer från Svenska osteoporossällskapets kliniska expertgrupp

MATTIAS LORENTZON, professor, specialläkare, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; osteoporosmottagningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Mölndal; ordförande, Svenska osteoporossällskapet mattias.lorentzon@medic.gu.se

KRISTINA ÅKESSON, professor, överläkare, Lunds universitet; ortopediska kliniken, Centrum för osteoporos- och frakturprevention, Skånes universitetssjukhus, Malmö

DAN MELLSTRÖM, professor, osteoporosmottagningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Mölndal

KERSTIN LANDIN-WILHELMSÉN, professor, överläkare, Sahlgrenska akademien, Göteborgs

universitet; sektionen för endokrinologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

YLVA PERNOW, docent, överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

INGRID BERGSTRÖM, docent, bitr överläkare, institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska institutet, Stockholm; Osteoporoscentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

ÖSTEN LJUNGGREN, professor, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet; sektionen för endokrinologi, metabolism och diabetes, Akademiska sjukhuset, Uppsala

I Sverige är D-vitaminbrist vanligt förekommande i vissa invandringspopulationer, hos äldre på särskilda boenden och i ett antal olika patientkategorier [1-4]. Däremot finns inga nationella riktlinjer för hur vi ska handlägga D-vitaminbrist i kliniken.

I dagläget behandlas många patienter med D-vitamin eller med kalcium och D-vitamin i kombinationspreparat utan föregående mätning av D-vitaminstatus eller kontroll av kalciumnivåer. Läkemedelsverket rekommenderade redan 2007 att behandling med kalcium och D-vitamin bör ges vid dokumenterad brist och vid samtidig osteoporosbehandling [5].

Socialstyrelsen skriver i de nationella riktlinjerna om rörelseorganens sjukdomar att det sannolikt föreligger en stor överbehandling, dvs behandling utan känd brist, med kalcium och D-vitamin som monoterapi hos postmenopausala kvinnor [6]. I riktlinjerna konstateras att behandling med kalcium och D-vitamin bör ske endast vid brist och/eller vid samtidig frakturprebyggande behandling, t ex med bisfosfonater.

Behandling med kalcium och D-vitamin kan leda till biverkningar, och de långsiktiga hälsoeffekterna är ofullständigt utredda.

Mot denna bakgrund har Svenska osteoporossällskapet tagit initiativ till att utarbeta rekommendationer för diagnostik och behandling av D-vitaminbrist. Rekommendationerna gäller D-vitaminsdiagnostik och behandling av rörelseorganens sjukdomar, speciellt skeletthälsa. I expertgruppen deltar flertalet ledande experter, som representerar ett flertal specialiteter inkluderande endokrinologi, ortopedi, invärtesmedicin, gynekologi och geriatrik.

Evidens för nytta med D-vitaminbehandling

Tillstånd i skelettet. Institute of Medicine i USA slog i en ny-

»I dagläget behandlas många patienter med D-vitamin eller med kalcium och D-vitamin i kombinationspreparat utan föregående mätning av D-vitaminstatus eller kontroll av kalciumnivåer.«

ligen publicerad rapport fast att behandling med D-vitamin som monoterapi, i form av prohormonet kolekalciferol, har adekvat bevisad nytta endast vad gäller skeletthälsa [7].

Vidare rapporterade Institute of Medicine att det inte finns någon tydligt bevisad fördel av 25(OH)D (25-hydroxivitamin D) >75 nmol/l, en nivå som flera svenska laboratorier benämner som optimal. Tillräckliga nivåer uppnås, enligt Institute of Medicine, hos i princip alla vid 25(OH)D >50 nmol/l [7].

D-vitamin har en känd funktion i benmetabolismen. Historiskt har D-vitaminbrist främst associerats med rakit och osteomalaci. Patienter med osteomalaci har ofta symmetrisk muskuloskeletal värk samt muskelsvaghet som leder till gångsvårigheter [8]. Institute of Medicine konstaterar att för sambandet mellan 25(OH)D och rakit, dvs den bäst studerade sjukdomen i sammanhanget, finns endast måttlig evidens [7]. Det är troligt att ett högt kalciumintag kan åtminstone delvis kompensera för D-vitaminbrist vad gäller utveckling till rakit eller osteomalaci [9]. D-vitaminbrist i sig kan leda till muskuloskeletal värk och föreligga under lång tid innan osteomalaci har utvecklats, så även nedsatt muskelkraft [10].

Nyttan av D-vitaminbehandling för att motverka dessa symptom och utveckling av osteomalaci hos patienter med diagnostiserad brist anses vara relativt väl belagd. D-vitaminbrist i sig utgör inte indikation för bentäthetsmätning, som inte kan skilja mellan osteomalaci och osteoporos.

Monoterapi med D-vitamin till friska barn och ungdomar har ingen effekt på bentäthet, enligt en nyligen publicerad metaanalys från Cochraneinstitutet [11]. I subgruppsanalyser sågs dock en ökad bentäthet i ländrygg hos dem med låga 25(OH)D-nivåer (<35 nmol) i blodet.

Behandling med kalcium med eller utan kombination med D-vitamin har visats kunna minska förlust av bentäthet i

■ SAMMANFATTAT

Socialstyrelsen påtalar i nationella riktlinjer att det finns en överbehandling med kalcium och D-vitamin som monoterapi hos postmenopausala kvinnor. **Behandling bör** ske endast vid konstaterad brist och/eller vid samtidig frakturprebyggande behandling, t ex med bisfosfonater.

Serumvärde av 25(OH)D, kalcium och parathormon mäts för diagnos.

25(OH)D-nivå <25 nmol/l definieras som brist och är en behandlingsindikation. 25(OH)D-nivå 25–50 nmol/l benämns insufficiens. Behandlingsindikation finns vid muskuloskeletal symptom och vid lågt serumkalcium samtidigt med förhöjda nivåer av parathormon och/eller alkaliskt fosfat.

Svenska osteoporossällskapet ger här rekommendationer för diagnostik och behandling av D-vitaminbrist.

FAKTA 1. Riskgrupper

Riskgrupper för D-vitaminbrist är

- individer som använder hel- täckande kläder, undviker solexponering eller har mörk hudfärg [1]
- äldre som sällan vistas utomhus eller som bor på särskilt boende [3]
- patienter med höftfraktur [4]
- patienter med malabsorption (beroende på tex celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom eller gastrisk bypasskirurgi) [2, 31]
- patienter med lever- eller njursvikt [32, 33]
- patienter med viss läkemedelsbehandling, inkluderande antiepileptika, kortison, antimykotika och HIV-läkemedel [34, 35].

D-vitamin bör analyseras hos patienter i riskgrupper, speciellt vid följande symtom [8] och/eller tecken:

- symmetrisk proximal muskuloskeletal värk
- muskelsvaghet, tex svårigheter att resa sig utan stöd från stol eller gångsvårighet¹
- falltendens hos äldre
- förekomst av hypokalcemi och/eller sekundär hyperparatyreoidism.

¹ Observera dock att om patienten har uttalad muskelsvaghet som leder till gångsvårigheter (vaggande gång) och muskuloskeletal värk, där man konstaterar D-vitaminbrist med sekundär hyperparatyreoidism och eventuellt förhöjda alkaliska fosfataser (ALP), bör osteomalaci misstänkas och remiss till specialistklinik övervägas.

ländrygg och höft hos personer över 50 år [12]. Däremot fann man i en nyligen publicerad metaanalys att behandling med enbart vitamin D, i huvudsak hos äldre kvinnor, inte resulterade i ökad bentäthet i höft, ländrygg, helkropp eller underarm, medan en endast marginell ökning sågs i lårbenshalsen [13]. Det finns god evidens för att monoterapi med D-vitamin hos postmenopausala kvinnor inte förebygger frakturer [14]. Däremot har D-vitaminbehandling i kombination med kalcium visats kunna minska risken för fraktur (inklusive höftfraktur) något [14], vilket troligen beror på en behandlingseffekt hos de äldsta och institutionsboende [15].

Efter en genomgång av tillgänglig evidens avrådde US Preventive Services Task Force i maj 2013 vuxna, ej institutionsboende utan symtom eller tidigare frakturer från medicinering med kolekalciferol och kalcium [16].

Tillstånd utanför rörelseapparaten. Metaanalyser som utförts för att studera effekten av D-vitaminbehandling med eller utan kalcium har visat att endast kombinationsbehandling resulterar i marginellt minskad mortalitet. Dessutom framkom att minskad mortalitet var påvisbar endast när serumnivån av 25(OH)D var <50 nmol/l [17]. Det bör beaktas att behandling med D-vitamin som monoterapi utan konstaterad brist saknar eller har låg evidens vad gäller att förebygga sjukdomar som cancer, hjärt-kärlsjukdom, autoimmuna sjukdomar och infektioner, enligt Institute of Medicine [7].

Risker med behandling. Behandling med kolekalciferol, med eller utan kalcium, kan vara direkt olämplig vid hyperkalcemi och sarkoidos, och försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter med njursten eller njurinsufficiens. Det kan även finnas långsiktiga, ej utredda hälsorisker med behandling med dessa läkemedel. Ökad morbiditet och mortalitet har påvisats i prospektiva studier vid både låga och höga 25(OH)D-nivåer [18, 19]. Behandling med kalcium med eller utan D-vitamin kan ge gastrointestinala biverkningar, tex obstipation, och njursten. I vissa, men inte alla, studier har man även sett ökad risk för kardiovaskulära händelser vid kalciumbehandling [7, 20].

»Behandling med D-vitamin bör i regel ges tillsammans med kalcium.«

FAKTA 2. Definitioner [7, 36]

Definitioner av D-vitamininsufficiens och -brist (serumnivå av D-vitamin 25(OH)D):

Brist: 25(OH)D <25 nmol/l. Behandlingsindikation föreligger.
Insufficiens: 25(OH)D 25–50 nmol/l. Behandlingsindika-

tion finns i regel om annan serumbiokemi (nivåer av tex kalcium, alkaliska fosfataser [ALP] eller parathormon [PTH]) är påverkad.
Sufficiens: 25-OH-D >50 nmol/l.

Kontroll av D-vitaminstatus och kalciumnivåer i serum

Innan behandling med kolekalciferol, med eller utan kalcium, övervägs bör serumnivåerna av 25(OH)D, kalcium och parathormon mätas. Provtagningen av 25(OH)D sker vanligen med radioimmunanalys eller kompetitiv Luminex-baserad immunanalys (CLIA), men tillförlitligheten med dessa metoder har ifrågasatts [21–23]. Så kallad vätskekromatografi-tandemmasspektrometri (liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) har nyligen introducerats för att mäta 25(OH)D-nivåer, och anses nu vara etablerad standardmetod [24]. Vid provtagning bör årstid, vilken påverkar serumnivåerna [25–27], beaktas vid den laborativa utredningen.

Nyligen rapporterades att afroamerikaner har lägre serumnivåer av 25(OH)D än vita, men eftersom nivåerna av det vitamin D-bindande proteinet också är lägre, sågs liknande koncentrationer av fritt 25(OH)D i populationerna [28]. Således kommer utredningen i framtiden sannolikt att omfatta även mätning av det D-vitaminbindande proteinet för att bättre kunna bedöma D-vitaminstatus.

Riskgrupper för D-vitaminbrist

I en populationsstudie omfattande 2 878 äldre män från Malmö, Göteborg och Uppsala sågs D-vitaminbrist (<25 nmol/l 25(OH)D) endast hos 0,9 procent, medan andelen med insufficiens var 17 procent (<50 nmol/l 25(OH)D) [29]. Förekomsten av D-vitamininsufficiens i en populationsstudie omfattande 986 äldre kvinnor från Malmö var endast 4,4 procent [30].

Således tyder populationsstudier i Sverige på en relativt låg förekomst av D-vitaminbrist/-insufficiens hos äldre. Däremot finns ett antal patientkategorier och grupper i samhället som löper ökad risk att utveckla D-vitaminbrist och där underbehandling sannolikt är vanlig (Fakta 1).

Serumnivåer som föranleder behandling

25(OH)D-nivå <25 nmol/l definieras som brist och är en behandlingsindikation. 25(OH)D-nivå 25–50 nmol/l benämns insufficiens [36]. Behandlingsindikation föreligger vid samtidigt låga nivåer av joniserat eller totalt serumkalcium, förhöjda nivåer av parathormon (PTH) eller alkaliska fosfataser (ALP). Behandlingsindikationen förstärks om patienten tillhör riskgrupp (Fakta 1) eller har symtom som symmetrisk proximal muskelsvärk eller muskelsvaghet. Det bör dock observeras att analys av enbart PTH och kalcium inte räcker för att diagnostisera D-vitaminbrist, eftersom tillstånd som njurinsufficiens ökar PTH-nivåerna.

Behandlingsstrategi

Vid behandling av dokumenterad brist. Behandling med D-vitamin bör i regel ges tillsammans med kalcium. Institute of Medicine rekommenderar att det totala intaget av kalcium bör vara 1 000 mg hos vuxna, 1 200 mg hos män över 70 år och kvinnor över 50 år [7]. De påvisade hälsovinster av D-vitaminbehandling (minskad frakturrisik och reducerad mortalitet) har kunnat påvisas bara vid samtidig kalciumsupplementering [14, 17]. Ökat kalciumintag i kosten bör rekommenderas.

Hos personer som behöver kalciumsupplementering men

»... det kan finnas långsiktiga, ej utredda hälsorisker av behandling med dessa läkemedel...«

som får biverkningar av denna behandling bör kolekalciferol ges som monoterapi, om brist identifierats.

D-vitamin ges enligt rekommendation från svenska Sundhedsstyrelsen [36]. Behandlingsdos av kolekalciferol vid insufficiens (25[OH]D 25–50 nmol/l) initieras vanligen med 200–800 enheter dagligen, men behandlingsdosen bör styras av ursprungsnivån av 25(OH)D. Även livsstilsråd om kostintag och solljusexponering bör ges.

Hos personer med brist (<25 nmol/l) kan behandling ges enligt formeln: målnivå (nmol/l) – uppmätt nivå (nmol/l) = behandlingsdos (i µg); t ex 50 (målnivå) – 15 (uppmätt nivå) = 35 (1 400 IE) µg/dag (behandlingsdos).

Vid symtomgivande brist rekommenderas dock högre doser: kolekalciferol 50–100 µg (2 000–4 000 IE) dagligen i 3–6 månader, därefter 20–40 µg (800–1 600 IE) dagligen.

Nivåerna av 25(OH)D bör kontrolleras med ny mätning efter 3–4 månader (5 halveringstider i plasma) efter insatt behandling för att se om målnivån uppnåtts eller om dosjustering krävs. Ökningen av 25(OH)D i serum efter insatt behandling är mycket varierande beroende på ärftliga faktorer, upptag i tarmen och elimination, men 800 IE kolekalciferol resulterar vanligen i ca 20 nmol/l ökning av 25(OH)D i serum.

Eftersom det kan finnas långsiktiga, ej utredda hälsorisker av behandling med dessa läkemedel, kan det finnas anledning att dosera enligt svenska Sundhedsstyrelsens rekommendationer. Effekten av kalcium- och D-vitaminbehandlingen bör följas upp kliniskt och laborativt.

Vid samtidig frakturförbyggande behandling. I regel bör

500–1000 mg kalcium och 800 IE kolekalciferol ges vid samtidig osteoporosbehandling med benspecifika läkemedel, t ex bisfosfonat. Patienter med denna kombinationsbehandling och där D-vitaminbrist samtidigt misstänks, t ex patienter med höftfraktur eller institutionsboende, bör utredas enligt den beskrivna rekommendationen för D-vitaminbrist, så att adekvata doser kolekalciferol kan ges.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mattias Lorentzon har erhållit föreläsningssarvode från Novartis, Amgen, Lilly, Meda, Renapharma, Servier, Sanofi-Aventis, Hologic och GE-Lunar. Kristina Åkesson har erhållit arvode som föreläsare och medicinsk rådgivare från MSD, Amgen och Eli Lilly. Dan Mellström har haft arvoderade uppdrag för MSD, Amgen och Lilly. Ingrid Bergström har erhållit föreläsningssarvode från Lilly. Östen Ljunggren har erhållit föreläsningssarvode från Lilly och Amgen. Svenska osteoporossällskapet har erhållit ersättning för annonsering från Novartis, Amgen, Meda och Hologic samt erhållit ersättning för utdelning av årligt kliniskt pris från Hologic (2013) och Novartis (2012) och för årets bästa avhandling från Amgen (2012 och 2013).*

■ *I Svenska osteoporossällskapets kliniska expertgrupp ingår Mattias Lorentzon (ordförande), Göteborg; Östen Ljunggren, Uppsala; Ove Törring, Stockholm; Ingrid Bergström, Stockholm; Eva Ribom-Bornefalk, Halmstad; Anna Ramnemark, Umeå; Anna Nilsson, Göteborg; Mats Palmér, Stockholm; Andreas Kindmark, Uppsala; Sigridur Björnsdóttir, Stockholm; Kristina Åkesson, Malmö; Kerstin Landin-Wilhelmsen, Göteborg; Dan Mellström, Göteborg; samt Ylva Pernow, Stockholm.*

REFERENSER

1. Öhlund I, Silfverdal SA, Hernell O, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in preschool-age children in northern Sweden are inadequate after summer and diminish further during winter. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:551-5.
2. Shah M, Simha V, Garg A. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4223-31.
3. Pilz S, Dobnig H, Tomaschitz A, et al. Low 25-hydroxyvitamin D is associated with increased mortality in female nursing home residents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E653-7.
4. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int.* 2013;24:2765-73.
5. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendation. Behandling av osteoporos. Information från Läkemedelsverket 4:2007. Uppsala: Läkemedelsverket; 2007.
6. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2012. Stockholm: Socialstyrelsen; 2012. Artikelnr 2012-5-1.
7. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al (editors). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington D.C.: The National Academies Press; 2011. p. 1-1132.
8. Haroon M, FitzGerald O. Vitamin D deficiency: subclinical and clinical consequences on musculoskeletal health. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:286-93.
9. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med.* 1999;341:563-8.
10. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:81-91, viii-ix.
11. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, et al. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD006944.
12. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657-66.
13. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;383:146-55.
14. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010;12:b5463.
15. Freyschuss B, Johnell O, Ljunggren Ö, et al. Behandling med vitamin D och kalcium. En inventering av det vetenskapliga underlaget. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2006. SBU-rapport nr 178.
16. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;158:691-6.
17. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD007470.
18. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer.* 2004;108:104-8.
19. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, et al. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2644-52.
20. Bauer DC. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med.* 2013;369:1537-43.
21. de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, et al. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr.* 2010;104:612-9.
22. Snellman G, Melhus H, Gedeberg R, et al. Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *PLoS One.* 2010;5:e11555.
23. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, et al. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.* 2010;75:477-88.
24. Baecher S, Leinenbach A, Wright JA, et al. Simultaneous quantification of four vitamin D metabolites in human serum using high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for vitamin D profiling. *Clin Biochem.* 2012;45:1491-6.
25. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Wilske J, et al. Sunlight increases serum 25(OH) vitamin D concentration whereas 1,25(OH)2D3 is unaffected. Results from a general population study in Göteborg, Sweden (The WHO MONICA Project). *Eur J*

KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

- Clin Nutr. 1995;49:400-7.
26. Kull M Jr, Kallikorm R, Tamm A, et al. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. BMC Public Health. 2009;9:22.
 27. Darling AL, Hart Kh, Gibbs MA, et al. Greater seasonal cycling of 25-hydroxyvitamin D is associated with increased parathyroid hormone and bone resorption. Osteoporos Int. 2014;25:933-41.
 28. Powe CE, Evans MK, Wenger J, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. N Engl J Med. 2013;369:1991-2000.
 29. Johansson H, Odén A, Kanis J, et al. Low serum vitamin D is associated with increased mortality in elderly men: MrOS Sweden. Osteoporos Int. 2012;23:991-9.
 30. Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, et al. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. Osteoporos Int. 2005;16:1425-31.
 31. Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, et al. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. Osteoporos Int. 2009;20:935-42.
 32. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int. 2007;71:31-8.
 33. Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, et al. Vitamin D in chronic liver disease. Liver Int. 2013;33:338-52.
 34. Davie MW, Emberson CE, Lawson DE, et al. Low plasma 25-hydroxyvitamin D and serum calcium levels in institutionalized epileptic subjects: associated risk factors, consequences and response to treatment with vitamin D. Q J Med. 1983;52:79-91.
 35. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. Epilepsia. 2007;48:66-71.
 36. Brot C, Darsø P (red). Forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitaminmangel. København: Sundhedsstyrelsen; 2010.