

# Svenska rekommendationer om D-vitamin ger stöd vid behandling

## Övre gränsen för insufficiens är sänkt – fler frågetecken återstår att räta ut



**HÅKAN MELHUS**, professor, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet  
hakan.melhus@medsci.uu.se

För två år sedan skrev jag och Karl Michaëlsson i Läkartidningen om hur D-vitaminbrist på ett drygt decennium kunde gå från att vara något mycket sällsynt till att bli ett »folkhälsoproblem« [1].

Den kanske viktigaste orsaken till denna dramatiska förändring var att man i slutet av 1990-talet införde en ny term, »insufficiens«, som innebar att gränsen för adekvat serumnivå av 25-hydroxivitamin D, 25(OH)D, försköts från 25–30 till 75 nmol/l. Detta medförde att 40–100 procent av äldre män och kvinnor i USA och Europa plötsligt ansågs lida av D-vitamininsufficiens.

Amerikanska Institute of Medicine påpekade i sin rapport 2011 att denna gräns inte var evidensbaserad och att prevalensen av D-vitaminbrist därför överskattats [2]. Man drog i stället slutsatsen att nivåer över 50 nmol/l är tillräckliga för praktiskt taget alla och uttryckte oro över att 25(OH)D >50 nmol/l klassificerades som D-vitaminbrist och behandlades med tillskott, som ibland innehåller långt högre doser än de som rekommenderas i rapporten.

Trots detta har svenska laboratorier fortsatt att ha >75 nmol/l som referensgräns eller rekommenderad/optimal nivå.

### Låga nivåer i invandrarpopulationer

Under de senaste åren har det i nordiska länder blivit uppenbart att låga 25(OH)D-nivåer är vanligt i vissa invandrarpopulationer. Till exempel rapporterades att medelnivån 25(OH)D bland pakistanska invandrare i Oslo var 25 nmol/l mot ca 75 för norskfödda [3]. Förhöjda nivåer av parathormon (PTH), som ofta anses vara ett tidigt tecken på D-vitaminbrist, var vanligt i denna invandrargrupp.

Bland pakistanska flickor och kvin-

nor i Köpenhamn var medelnivåerna 11–12 nmol/l [4].

I Oslo fann man även att varannan kvinnlig invandrare från Mellanöstern, Afrika eller södra Asien som sökte distriktsläkare för muskulär smärta, trötthet eller huvudvärk hade 25(OH)D <25 nmol/l [5].

Liknande nivåer har uppmätts i Sverige. Till exempel rapporterades att 20 av 20 undersökta gravida kvinnor av somaliskt ursprung hade 25(OH)D <25 nmol/l [6], och på en vårdcentral i Uppsala hade 61 procent av de kvinnliga invandrarna 25(OH)D <25 nmol/l [7].

### Nationella rekommendationer finns nu

Hittills har det inte funnits några nationella riktlinjer för hur D-vitaminbrist bör handläggas. I detta nummer av Läkartidningen råder Svenska osteoporossällskapets kliniska expertgrupp bot på detta.

Expertgruppen rekommenderar att 25(OH)D-nivå <25 nmol/l ska definieras som brist och vara en behandlingsindikation och att nivån 25–50 nmol/l ska benämnas insufficiens och vara en behandlingsindikation vid muskuloskeletal symptom och vid lågt serumkalcium samtidigt med förhöjda nivåer av PTH och/eller alkaliska fosfataser (ALP).

Expertgruppen rekommenderar således en viktig sänkning av den övre gränsen för insufficiens, från 75 till 50 nmol/l, vilket harmonierar med slutsatsen från Institute of Medicine. Detta kommer förhoppningsvis att leda till att svenska laboratorier också sänker denna gräns. Sedan Institute of Medicine kom med sin rapport har många läkare haft det pedagogiska problemet att för patienter med 50–75 nmol/l förklara varför denna nivå är tillräcklig, när laboratoriet angett >75 som rekommenderad eller till och med optimal nivå. För vem vill inte ha en optimal nivå?

Expertgruppen har behållit 25 nmol/l som gräns för brist. Denna är något lägre än den gräns på 30 nmol/l som Institute of Medicine rekommenderar. Institute of Medicine har även valt en försiktigare formulering för att



Behövs tillskott av D-vitamin eller inte? Rekommendationer från Osteoporossällskapets kliniska expertgrupp ger nu vägledning och stöd för behandling (se också artikeln på sidan XXXX i detta nummer).  
Foto: Colourbox

markera att denna gräns inte är skarp: »at risk of deficiency«.

En orsak till detta är bl a att man i en postmortemstudie, som tillmättes stor vikt då benbiopsier utförts på ett mycket stort antal individer, fann att en substantiell andel med <25 nmol/l hade normal benhistologi [8, 9]. Detta skulle kunna förklaras av kalciumintagets betydelse.

Det är visat att kalciumabsorptionen sjunker först vid 25(OH)D-värden kring 10 nmol/l [10]. Detta överensstämmer med en nyligen genomförd randomiserad dos-responsstudie, där författarna konkluderar att aktiv transport av kalcium tycks mättas redan vid nivåer <12,5 nmol/l [11] och att detta skulle kunna förklara varför osteomalaci inte utvecklas om intaget av kalcium och fosfat är adekvat.

Omvänt finner man i studier på populationer med mycket lågt kalciumintag att medelnivån för 25(OH)D bland barn med rakit inte sällan kan ligga mellan 30 och 50 nmol/l. Kalciumbehandling

### SAMMANFATTAT

**Låga nivåer** av D-vitamin är vanligt i vissa invandrarpopulationer.

**Nya fynd** hos afroamerikaner talar för att låga nivåer av totalt 25(OH)D inte alltid indikerar D-vitaminbrist och att mätning av det vitamin D-bindande proteinet eller fritt 25(OH)D sannolikt kommer att bli nödvändig för att förbättra diagnostiken.

## KLINIK & VETENSKAP KOMMENTAR

blir då viktigare än D-vitaminbehandling.

Osteoporossällskapetets expertgrupp benämner 25(OH)D-nivån 25–50 nmol/l som insufficiens. Här är osäkerheten stor om nyttan av D-vitaminbehandling. Gruppen kan sägas ha valt försiktighetsprincipen.

### Viktiga pusselbitar saknas

I den ovan nämnda norska studien av pakistanska invandrare fann man, trots låga 25(OH)D- och förhöjda PTH-nivåer, oväntat något högre nivåer av joniserat kalcium och högre volumetrisk benthätet hos pakistanier än norskfödda [12]. Som förväntat hade norskor med sekundär hyperparatyroidism signifikant lägre benthätet, men detta sågs inte bland pakistanska kvinnor. Svår D-vitaminbrist var inte associerad med lägre benthätet bland dessa invandrarkvinnor.

I den danska studien [13] fann man heller ingen koppling mellan 25(OH)D eller PTH och benthätet.

### Brist på randomiserade studier

Bristen på randomiserade kontrollerade studier på etniska minoriteter är påtaglig. I den enda nordiska studien av D-vitaminets effekt på benthätet behandlade man de danska pakistanier som beskrivits ovan under 1 år. Trots en ökning av 25(OH)D och en sänkning av PTH, såg man ingen signifikant effekt på benthätet eller benomsättning.

Detta står i skarp kontrast till en saudiarabisk studie av D-vitaminbehandling av 96 kvinnor med diagnostiserad osteomalaci, där benthäteten efter 1 års behandling hade ökat 51 procent i ländryggen och 16 procent i lårbenshalsen [14].

Likaså finns det bara en enda nordisk randomiserad studie av effekten på muskelstyrka. I denna studie, som nyligen genomfördes på flyktingförlägg-

ningar i Norge, hade 92 procent av deltagarna 25(OH)D <50 nmol/l och 58 procent <25 nmol/l, och ca en tredjedel hade PTH-värden över övre referensintervallsgränsen. Till skillnad från den tydliga ökning som ses hos patienter med osteomalaci [15] uppmättes ingen effekt på muskelstyrka efter 16 veckors behandling [16].

### Nivåer bland afroamerikaner

Det är känt att låga nivåer av 25(OH)D och förhöjda PTH-nivåer är vanligare bland afroamerikaner än individer av europeiskt ursprung [17]. Afroamerikaner får därför ofta diagnosen D-vitaminbrist. Trots detta har de paradoxalt nog högre kalciumnivåer, högre benthätet och lägre risk för osteoporosfrakturer. De förhöjda PTH-nivåerna har visats leda till ökade nivåer av den aktiva formen 1,25(OH)<sub>2</sub>D och minskad kalciumomsättning men oväntat nog inte till ökad benomsättning [18].

Föreslagna förklaringar till detta har bla varit PTH- och/eller 1,25(OH)<sub>2</sub>D-resistens i skelettvävnad [18, 19]. Det är slående att afroamerikaner i litteraturen beskrivs som de avvikande med onormala 25(OH)D- och PTH-nivåer, trots att detta ger bättre »kalciumekonomi«. Man tycks ha glömt att människans ursprung är Afrika. Det är vi som är »mutanterna« med ljus hudfärg och laktotolerans. Är vårt referensintervall för PTH adekvat även för populationer med lågt kalciumintag?

### Nivåer av vitamin D-bindande protein

Nyligen publicerades en viktig studie [20], som visade att afroamerikaner inte bara har lägre 25(OH)D-nivåer utan också lägre nivåer av det vitamin D-bindande proteinet än individer av europeiskt ursprung, vilket gör att koncentrationen av biotillgängligt 25(OH)D blir ungefär densamma.

Man identifierade genetiska variatio-

ner i genen för det vitamin D-bindande proteinet, vilka skulle kunna förklara dessa etniska skillnader i serumnivåer. Författarna menar att D-vitaminbehandling till individer med låg nivå av 25(OH)D därför måste ifrågasättas om de även har låga nivåer av det vitamin D-bindande proteinet och saknar symptom eller tecken på D-vitaminbrist.

Med 50 nmol/l som gräns skulle 77 procent av de afroamerikanska studie-deltagarna klassificerats som D-vitamininsufficienta. Man framhåller att detta inte kan vara rimligt med tanke på deras högre serumkalcium och benthätet.

### Nästa steg – bättre diagnostik

Dessa nya fynd talar starkt för att låg 25(OH)D-nivå inte alltid indikerar D-vitaminbrist och att mätning av det vitamin D-bindande proteinet sannolikt kommer att bli nödvändig för att förbättra diagnostiken av D-vitaminbrist. Biotillgängligt 25(OH)D behöver studeras hos patienter med benbiopsiverifierad osteomalaci innan analysen kan rekommenderas i klinisk rutin.

Från ett nordiskt perspektiv är det angeläget att undersöka huruvida de etniska minoriteter med låga nivåer 25(OH)D som beskrivits ovan, i likhet med afroamerikaner, har låga nivåer av det vitamin D-bindande proteinet. Gissningsvis kommer analysmetoder för direkt mätning av fritt 25(OH)D (i analogi med fritt T3/T4) att finnas tillgängliga inom en inte alltför avlägsen framtid.

Tillsammans med randomiserade studier kan förhoppningsvis flera av de frågetecken som finns kring D-vitaminbrist då rätas ut.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Melhus H, Michaëlsson K. Vitamin D och hälsa: Evidensbristen är det stora problemet. *Läkartidningen*. 2012;109(12):604-5.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
- Meyer HE, Falch JA, Søgaard AJ, et al. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway: The Oslo Health Study. *Bone*. 2004;35(2):412-7.
- Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Pakistani immigrant children and adults in Denmark have severely low vitamin D status. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(5):625-34.
- Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, et al. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(3):166-71.
- Sääf M, Fernell E, Kristiansson F, et al. Severe vitamin D deficiency in pregnant women of Somali origin living in Sweden. *Acta Paediatr*. 2011;100(4):612-4.
- Björk A, Andersson A, Johansson G, et al. Evaluation of sun holiday, diet habits, origin and other factors as determinants of vitamin D status in Swedish primary health care patients: a cross-sectional study with regression analysis of ethnic Swedish and immigrant women. *BMC Fam Pract*. 2013;14:129.
- Priemel M, von Dörmann C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):305-12.
- Harvey NC, Cooper C. Vitamin D: some perspective please. *BMJ*. 2012;345:e4695.
- Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res*. 2008;23(11):1859-63.
- Gallagher JC, Jindal PS, Smith LM. Vitamin D does not increase calcium absorption in young women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1081-7.
- Alver K, Meyer HE, Falch JA, et al. Bone mineral density in ethnic Norwegians and Pakistani immigrants living in Oslo - The Oslo Health Study. *Osteoporos Int*. 2005;16(6):623-30.
- Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani immigrants in Denmark: a randomised double-blinded placebo-controlled intervention study. *Br J Nutr*. 2008;100(1):197-207.
- El-Desouki MI, Othman SM, Fouda MA. Bone mineral density and bone scintigraphy in adult Saudi female patients with osteomalacia. *Saudi Med J*. 2004;25(3):355-8.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(6):419-24.
- Knutsen KV, Madar AA, Lagerløv P, et al. Does vitamin D improve muscle strength in adults? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):194-202.
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30(5):771-7.
- Cosman F, Nieves J, Dempster D, et al. Vitamin D economy in blacks. *J Bone Miner Res*. 2007;22 Suppl 2:V34-8.
- Gallagher JC, Jindal PS, Smith LM. Vitamin D supplementation in young White and African American women. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):173-81.
- 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(21):1991-2000.