

Vitamin D och hälsa:

Evidensbristen är det stora problemet

Brist på vitamin D har på senare år förts fram som tänkbar orsak till ett flertal hälsoproblem utöver skelettsjukdomar. Problemet är bristen på evidens för påståendena.

Läkartidningen 14/2011 (sidan 812) skriver Bejerot, Gardner och Humble att D-vitaminbrist är ett »allvarligt hot mot folkhälsan« och att myndigheter, sakkunniga och politiker bör redogöra för åtgärder som ska vidtas. Bejerot och Humble skriver vidare på DN Debatt den 28 juli 2011 att »halva befolkningen i Sverige lider av brist på vitamin D« och att »Alla fertila kvinnor bör rekommenderas D-vitaminkapslar«. Humble har tidigare i Läkartidningen (11/2007, sidorna 853-7) skrivit att »förbättrade analysmetoder och ökande kunskaper ... 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.«

Kontrasten mot Wulf Beckers artikel »Vitaminbrist mycket ovanligt i Sverige. D-vitamin för att undvika rakit« i Läkartidningen 35/1997 (sidorna 2936-40) är slående. På drygt ett decennium har D-vitaminbrist således gått från »mycket ovanligt« till »ett allvarligt hot mot folkhälsan«. Hur är detta möjligt?

Efter 1997 introducerades en ny term, »D-vitamininsufficiens«. Malabanan et al [1] och Chapuy et al [2] använde parathormon (PTH) för att definiera denna insufficiens och fann att den uppträdde

vid 50–75 nmol/l, dvs betydligt över de nivåer som associeras med rakit. Heaney et al [3] använde i stället kalciumabsorption och fann att den sjönk vid 25(OH)D-värden under 80 nmol/l. Bischoff-Ferrari et al [4] sammanställde epidemiologiska studier på bentäthet, frakturrisk, risk för koloncancer, gångförmåga och periodontit och fann att 25(OH)D-värden >75 nmol/l var associerade med en minskad risk för sjuklighet. En grupp forskare har därför förordat att 25–75 nmol/l bör ses som insufficiens och att den optimala nivån är >75 nmol/l. Det är också dessa gränser som tillverkaren av den vanligaste 25(OH)D-analysmetoden rekommenderar. Med denna helt nya definition, skriver Michael Holick i New England Journal of Medicine 2007, beräknas globalt ca 1 miljard människor lida av D-vitaminbrist eller D-vitamininsufficiens, och 40–100 procent av alla äldre i USA och Europa [5].

Upptäckten att det finns vitamin D-receptorer i nästan alla kroppens celler gjorde att fokus efter 1997 alltmer försköts mot »extraskelletala« effekter och vitamin D:s möjliga roll vid cancer, autoimmuna sjukdomar, infektioner, kardiovaskulära sjukdomar m fl. Man har i en rad epidemiologiska studier funnit samband mellan ett 30-tal olika sjukdomar och D-vitamininsufficiens eller låga intag av vitamin D. Holick har därför beskrivit rakit som toppen på »D-vitaminbrist-isberget«. I en ledare i American Journal of Clinical Nutrition 2007 uppmanar han och 14 andra vitamin D-forskare [6] myndigheter, politiker m fl att snabbt se till att man får fram nya kostrekommendationer som är effektiva, dvs de ska medföra att man uppnår ≥ 75 nmol/l. Två år senare skriver samma forskare i en översiktsartikel formulerad som ett upprop att om



Foto: Jan Lind

Bilden: Ergocalciferoldroppar. I artikeln refereras en litteraturgenomgång som Institute of Medicine i USA gjort inför nya kostrekommendationer för kalcium och vitamin D. IOM är kritiskt både till definitionen av vitamin D-brist och till påståenden om effekter av vitamin D på andra sjukdomar än de som avser skelettet.

25(OH)D-nivåerna i befolkningen kunde höjas, inte bara till 75 utan till 100–150 nmol/l (detta uppnås med ca 50 µg (2000 IU)/dag), så skulle 58 000 nya fall av bröstcancer och 49 000 nya fall av kolorektalcancer kunna förhindras varje år [7]. Man avslutar: »The time has arrived for nationally coordinated action to substantially increase intake of vitamin D and calcium.«

Mycket står på spel. Vitamin D har i USA på kort tid blivit »big business«; försäljningen har ökat från 40 miljoner US-dollar år 2001 till 425 miljoner US-dollar år 2009 [8].

Det var mot ovanstående bakgrund

som USA:s och Kanadas regeringar bad Institute of Medicine (IOM) i USA att ta fram nya kostrekommendationer för kalcium och vitamin D. Förra året publicerades resultatet av detta arbete. Den drygt tusensidiga rapporten kan laddas ned från http://www.nap.edu/catalog/13050.html. Efter den systematiska genomgången av litteraturen är IOM kritiskt till både definitionen av »D-vitamininsufficiens« och påståenden om vitamin D:s »extraskelletala« effekter. Särskilt påpekas bristen på randomiserade kontrollerade studier, och man sammanfattar med bl a: 1) de gränser för serum-25(OH)D som nu används för att definiera D-vitaminbrist är inte evidensbaserade och 2) vitamin D är viktigt för skelettet men det finns inte tillräckligt med evidens för att säga att vitamin D skyddar mot cancer, kardiovaskulära eller andra »extraskelletala« sjukdomar. Man lyfter i stället fram nya data som talar för att höga doser vitamin D under lång tid kan ha skadliga effekter.

För att komplicera bilden ytterligare visar IOM:s genomgång att 25(OH)D visserligen ökar vid kostintag och sol-



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



KARL MICHAËLSSON
professor och överläkare, institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet
karl.michaelsson@medsci.uu.se

exponering, men det är oklart om det är en biomarkör för vitamin D:s effekt. Man konstaterar att för sambandet mellan 25(OH)D och rakit, dvs den bäst studerade sjukdomen i sammanhanget, finns endast »fair evidence«. Ett värde <27,5 nmol/l ökar risken för rakit men är inte diagnostiskt. Endast i hälften av publicerade rakitstudier är medel- eller medianvärdet för 25(OH)D <30 nmol/l. Detta beror på att nästan alla studier är gjorda i låginkomstländer där kalciumintaget är lågt. Vid kalciumintag under 200–300 mg uppkommer rakit oavsett vitamin D-intag, medan ett högt kalciumintag kan kompensera för låga 25(OH)D-nivåer.

Det är viktigt att komma ihåg att när man mäter »vitamin D-status« är det 25(OH)D och inte den aktiva formen 1,25(OH)₂D man mäter. Enzymet 1 α -hydroxylas (som omvandlar 25(OH)D till 1,25(OH)₂D) regleras av bl a kalcium och PTH, vilket medför att 1,25(OH)₂D kan vara normalt vid rakit. Två monogena sjukdomar ger ytterligare illustration av att reglering av både bildningen och nedbrytningen av den aktiva formen kan medföra att 25(OH)D-nivåer inte avspeglar vitamin D:s effekt. Mutationer i 1 α -hydroxylasgenen leder till vitamin D-beroende rakit typ 1 trots normala eller förhöjda 25(OH)D [9], och mutationer i genen för 24-hydroxylas (som bryter ner 1,25(OH)₂D) har nyligen visats medföra att 1,25(OH)₂D – och därmed även kalcium – ökar kraftigt i serum [10]. Detta förklarar den ökade känslighet för vitamin D som man ser hos barn med s k idiopatisk infanfil hyperkalcemi. 25(OH)D hos dessa barn ligger under de nivåer som anses ge akut toxiska effekter.

Varför mäter man inte även den aktiva formen? I serum har 1,25(OH)₂D en kort halveringstid och är därför inte ett bra mått på kostintag eller solexponering. Tyvärr avspeglar inte heller serumnivåerna de koncentrationer som finns intracellulärt i de målceller där vitaminet binder till sin specifika receptor.

Ett annat problem som IOM tar upp är variabiliteten mellan olika analysmetoder. Detta uppmärksammades första gången 2004 av Binkley et al [11]. De noterade bl a att två olika laboratorier, som båda analyserade prov från postmenopausala kvinnor inför en osteoporosstudie, klassade 17 respektive 90 procent som D-vitamininsufficienta. Vid denna tid hade de första automatiserade vitamin D-analyserna introducerats, och man drog därför slutsatsen

att dessa snabba och enkla metoder behövde standardiseras på ett bättre sätt innan de på ett tillförlitligt sätt kunde användas i klinisk vardag. Trots detta har metoderna fått en snabb spridning och en kraftigt ökande användning de senaste åren. Ytterst få har använt referensmetoderna high performance liquid chromatography (HPLC) eller LC-masspektrometri (MS) [12, 13].

Slutligen har IOM också försökt bestämma högsta tolerabla intag. Tidigare har man främst tittat på akut toxicitet, men på senare år har man börjat studera risker även på längre sikt. Man framhåller att det är ont om långtidsstudier, men data från både Framinghamstudien och National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) III talar för ökad mortalitet vid 25(OH)D-nivåer >100nmol/l, vilket skulle motsvara dagligt intag kring 100 μ g (4 000 IU). Flera andra kohortstudier och fall-kontrollstudier inom kohorter har också indikerat högre risk för cancer och cancermortalitet vid nivåer högre än >100–125 nmol/l [14].

Återigen kritiska mot den grupp forskare som förordar höga intag skriver IOM: »Emerging evidence indicates that too much of these nutrients may be harmful, challenging the concept that 'more is better'.« International Agency for Research on Cancer (IARC) inom WHO har dragit samma slutsats [15].

Baserat på IOM:s rapport kan vi sammanfattningsvis lite tillspetsat konstatera att för närvarande mäts en prekur-

sor som vi inte vet om den avspeglar vitamin D:s effekt, ofta med metoder som inte är tillräckligt standardiserade för att tillförlitligt kunna användas i klinisk vardag, och sedan ställs diagnos utifrån beslutsgränser som inte är evidensbaserade. I många fall påbörjas en behandling av en »extraskelatal« sjukdom trots att denna indikation saknar tillräckligt vetenskapligt stöd, och om doserna är höga och behandlingstiden lång kan det inte uteslutas att behandlingen är skadlig.

Problemet, som vi ser det, är därför inte att D-vitaminbrist är ett »allvarligt hot mot folkhälsan«, utan det är evidensbristen inom området som oroar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998;351: 805-6.
4. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1): 18-28.
5. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):649-50.
8. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3152-7.
15. IARC. Vitamin D and cancer. IARC Working Group Reports Vol 5. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.

LÄS MER Fullständig referenslista
Lakartidningen.se

Mer debatt på Lakartidningen.se

Apropå kampanjen för vaccination mot livmoderhalscancer i Stockholm: **Unga kvinnor invaggas i falsk trygghet**

I dagarna publicerades en studie i BMJ som visade på vikten av cellprovskontroller för att förebygga mortalitet i livmoderhalscancer. --- Denna viktiga studie kommer att förbli okänd för det stora flertalet unga kvinnor i Sverige. Samtidigt som den publiceras pågår dock en reklamkampanj i Stockholms bussar och tunnelbana. --- »Ta hand om dig«, står det... på reklamaffischen med Stockholms läns landstings logga. Men att på bästa reklamplats invagga unga kvinnor i falsk trygghet är inte en omsorgsfull handling. Vem ska stå för den pedagogiska uppgiften att förklara att screening fortfarande är lika viktig som förr...

Johanna Ranes

Replik: **Att hänvisa till forskningsrapporter är inte relevant för målgruppen**

Vi delar till fullo Johanna Ranes syn på hur viktigt det är med cellprovstagning för att ytterligare minska risken för de mest allvarliga konsekvenserna av livmoderhalscancer. --- Det viktigaste just nu är att ena alla goda krafter för att så många flickor som möjligt ska vaccinera sig. Arbetet mot livmoderhalscancer fortsätter. Livmoderhalsscreening var det första steget, vaccination det andra.

Katarina Winell

Landstingskampanj i kollektivtrafiken i Stockholm.

Foto: Jan Lind

