

# Tillskott av D-vitamin kan göra mer skada än nytta

## Evidensbaserade tröskelvärden för D-vitaminstatus saknas ännu



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



**KARL MICHAËLSSON**, professor, överläkare, institutionen för kirurgiska vetenskaper; båda Uppsala universitet  
karl.michaelsson@surgsci.uu.se

Försäljningen av D-vitamin har blivit en miljardindustri [1, 2]. D-vitaminbrist framhävs av marknadskrafter som ett oerhört vanligt tillstånd, och behandlingar marknadsförs ofta som lösningen på allahanda besvär. Mottot »ju mer, desto bättre« bejakas, och tillskott som »bara« innehåller 400 IE (10 µg, det i Sverige rekommenderade dagliga intaget för barn och vuxna ≤75 år) säljer sannolikt inte lika bra som högdospreparat och tycks vara i minoritet på marknaden.

I detta nummer av Läkartidningen publiceras en beskrivning av ett fall, där en person köpt D-vitamin över nätet och i största välvilja administrerat 50 000 IE (1 250 µg)/dag till sin demenssjuke far, vilket resulterade i långvarig och svårbehandlad hyperkalcemi. Informationen om att detta skulle hjälpa inhämtades från en bok av en författare som på nätet marknadsför försäljning av D-vitaminpreparat [3].

### Försäljning över internet ett problem

Det är i dagsläget inte lätt att veta vad som är sant och osant vad gäller hälsopåståenden om vitamin D. Kan sjukdomar förebyggas med vitamin D och i så fall vilka? Behöver alla tillskott? Om inte, vilka behöver det? Vilken dosering är önskvärd? Hur är det med biverkningar? Det rådande osäkra evidensläget vad gäller svaren på dessa frågor illustreras väl av dagstidningarnas intresse och ofta polariserade rubriker.

På DN Debatt skrev den tidigare missbruksutredaren Gerhard Larsson om det akuta behovet av samordnad natio-

nell kontroll av kosttillskott och energidrycker. I dag ligger ansvaret på den kommun där företaget finns. En anslutande artikel tog upp att ett särskilt problem är försäljningen över internet, vilken är mycket svårare att kontrollera. En granskning 2013 visade att man inte kan lita på vad som står på pillerburken. Ett preparat som enligt förpackningen skulle innehålla 125 µg (5 000 IE) vitamin D<sub>3</sub> innehöll nästan dubbelt så hög dos, 232,8 µg (ca 9 300 IE) [4], dvs långt över den övre toleransgränsen 100 µg (4 000 IE) som European Food Safety Authority angett.

Under 2011 anmäldes en kosttillskottsproducent för att saluföra kapslar med 2 000 IE, vilket överskred det av Livsmedelsverket rekommenderade dagliga intaget på 400 IE. I Livsmedelsverkets noggranna riskvärdering framhölls bla att man bör vara mycket försiktig med att rekommendera höga dagsdoser, eftersom risken för biverkningar ökar betydligt – inte minst för känsliga grupper [5]. Plan- och miljöförvaltningen i Motala kommun kom dock fram till ett beslut om att inte vidta åtgärder, och Livsmedelsverket fick backa – »en seger för individens frihet«, kommenterade företagets vd [6].

### Övertygande evidens saknas

Läkemedelskommittéen i vårt och andra landsting noterar att förskrivningen av prohormonet D-vitamin ökat kraftigt [7] trots att flera oberoende ledande institutioner och forskare varnar för att ökad liberal förskrivning i själva verket kan leda till en nettoeffekt av ohälsa [8–11].

Mot detta står vissa förespråkare som menar att S-25(OH)D i en koncentration av 100–150 nmol/l är optimal [12, 13]; en nivå som innebär att i stort sett hela Sveriges befolkning lider av brist [14] och därmed är i behov av tillskott. Vilka har rätt?

En mycket omfattande genomgång (en metaanalys av alla metaanalyser) av effekter av D-vitamin publicerades förra året. Slutsatsen var att det saknas övertygande evidens för att D-vitamin



Bilden av »solskensvitaminet« som i höga doser förbättrar hälsa är i dagsläget inte korrekt. För närvarande finns inte evidens för den spridda uppfattningen att D-vitamin-tillskott förhindrar osteoporos, frakturer och icke-skeletala sjukdomar.

Illustration: Fotolia

har effekt på något av de 137 utfallsmått som studerats i randomiserade kontrollerade studier, med eventuellt fyra undantag (karies, födelsevikt hos barnet och högre S-25[OH]D hos modern samt sänkt nivå parathormon [PTH] bland njursjuka med dialysbehandling) [15].

Inte heller andra senare rigoröst genomförda metaanalyser baserade på randomiserade studier har noterat någon tydlig effekt av D-vitamin på uppkomst av cancer [16], hjärt-kärlsjukdomar [16], mortalitet [16], frakturer [16], eller fallbenägenhet [17]. Det har också länge hävdats att supplementering med D-vitamin ökar bentätheten, men i den senaste metaanalysen noterades ingen säker effekt, inte ens när serumnivåer-

### SAMMANFATTAT

**D-vitaminbrist framhävs** av många som ett oerhört vanligt tillstånd.

**Emellertid finns inte** vetenskapligt stöd för den allmänna uppfattningen att D-vitamin-tillskott förhindrar osteoporos, frakturer och icke-skeletala sjukdomar.

**I stället finns** risk för att intag av D-vitamin-tillskott utan evidensbaserad indikation kan göra mer skada än nytta.

na av 25(OH)D var lägre än 50 nmol/l [18].

### Svårt fastställa »sant« tröskelvärde

D-vitamin har otvetydiga effekter vid osteomalaci, men ett problem är att det främst är en histologisk diagnos. Någonstans finns en lägre gräns för när S-25(OH)D är tillräckligt lågt för att motivera ökat intag av vitamin D. Var denna gräns går vet vi dock inte i dagsläget.

Det finns en rad faktorer som påverkar 25(OH)D-nivåerna, vilket försvårar identifieringen av ett sant »tröskelvärde« [11, 19, 20], tex mätmetod, årstid, fettmassa, nutritionsstatus (inte minst kalciumintag) och andel biotillgängligt respektive proteinbundet 25(OH)D [19]. Det är också oklart om S-25(OH)D är en lämplig biomarkör för effekt av behandling med vitamin D [11].

Med beaktande av den osäkerhet som finns avrådde nyligen US Preventive Services Task Force från screening för »brist« på vitamin D genom att mäta S-25(OH)D [21].

### Oklar effekt av D-vitamin och kalcium

Behandling med D-vitamin och kalcium i kombination är associerad med minskad frakturfrekvens bland institutionsboende i randomiserade studier. Huvudsakligen visades dock detta samband i en stor studie [22] som genomförts bland i genomsnitt 84-åriga franska kvinnor som hade såväl lågt D-vitaminstatus [23] och lågt intag av kalcium som låga serumnivåer av kalcium, dvs flera hade sannolikt osteomalaci. Supplementering gjordes med 800 IE (20 µg vitamin D<sub>3</sub>/dag) och kalcium (1 200 mg/dag).

Tyvärr rapporterades inte biverkningar i form av kardiovaskulära händelser, vilket skulle ha varit av intresse eftersom kalciumsupplementering, med eller utan D-vitamin, enligt vissa forskare leder till måttligt förhöjd risk för hjärtinfarkt och stroke [24-26].

Supplementering av icke-institutionsboende äldre med kombinationen vitamin D och kalcium har i de senaste metaanalyserna av randomiserade studier inte visat någon frakturpreventiv effekt [16, 27], och därför kan inte sådan förebyggande generell behandling rekommenderas.

### Sveriges nordliga läge ger inte brist

Sveriges nordliga placering hävdas bi-

dra till hög prevalens av D-vitaminbrist, vilket delvis skulle kunna driva den ökande konsumtionen av D-vitamintillskott. Flera oberoende studier visar emellertid att invånare i Sverige och Skandinavien i genomsnitt inte har lägre nivåer av S-25(OH)D än populationer i sydliga Europa [28-32]. Tvärtom är serumnivåerna i medeltal högre i vår befolkning, också under den mörka delen av året.

Mörkhyade invandrare har dock i genomsnitt betydligt lägre serumkoncentrationer än ljushyade individer.

En nyligen identifierad komplicerande faktor som vi i kliniken ännu inte tagit hänsyn till är D-vitaminbindande protein [19]. Om hänsyn tas till detta protein noteras ingen skillnad i serumkoncentration av S-25(OH)D bland ljus- och mörkhyade amerikaner [19]. Kanske bör därför fritt S-25(OH)D mätas i framtiden, men mer forskning behövs innan detta kan bli aktuellt.

Några få interventionsstudier har gjorts bland mörkhyade invandrare i Skandinavien. Tillägg med vitamin D<sub>3</sub> har inte noterats ge några positiva behandlingseffekter på bentäthet [33], benmärkörer [33], muskelstyrka [34], muskuloskeletal smärta [35] eller huvudvärk [35], och inte heller på riskfaktorer för metabola syndromet [36], trots låga koncentrationer av S-25(OH)D före intervention. Dessa resultat illustrerar komplexiteten inom forskningsfältet.

Även hos individer med låga cirkulerande nivåer av vitamin D är det oklart vilka som skulle kunna ha nytta av behandling.

### Debatten fortsätter – resultat dröjer

Trots alla dessa oklarheter har den tilltalande idén att högt intag av D-vitamin förhindrar sjukdom fått starkt stöd av ett antal forskare inom området. Den har också haft ett stort genomslag bland både läkare och allmänhet.

Det har framhållits att de D-vitamin-doser som hittills testats har varit för låga och att högre doser behövs för att uppnå positiva hälsoeffekter. Mot det talar studier där man fann att höga doser en gång per år i själva verket ökade risken för både frakturer och fall [8, 37]. Vissa menar att så höga intermittenta doser är ofysiologiska och att resultaten därför inte är relevanta i sammanhanget [38].

Debatten kommer sannolikt att fortsätta, och ett flertal stora kliniska stu-

dier med höga doser pågår för närvarande [9], men resultaten dröjer tyvärr ytterligare några år.

### Riskkurvan är U-formad

Den evidens som för närvarande föreligger ger inte stöd för den allmänt spridda uppfattningen att D-vitamintillskott förhindrar osteoporos, frakturer och icke-skeletala sjukdomar. I dagsläget är därmed bilden av »solskenskensvitaminet« som i höga doser förbättrar hälsa inte korrekt.

I stället finns risk för att intag av D-vitamintillskott utan indikation (dvs diagnostiserad brist) kan göra mer skada än nytta [8, 14]. I en rapport från Institute of Medicine [11] poängterar man att det kan finnas risker vid både låga och höga nivåer av D-vitamin, dvs en U-formad riskkurva, vilken också setts för många andra näringsämnen [11] och som faktiskt också påvisats för S-25(OH)D [9, 39-41].

Det vilar därför ett tungt ansvar på de internationella forskare och de svenska läkare som okritiskt rekommenderar höga doser av D-vitamin.

När osäkerhet föreligger brukar den gängse medicinska grundregeln vara försiktighetsprincipen. Det skulle vara ett mycket ovanligt biologiskt fenomen om majoriteten av befolkningen skulle visa sig behöva tillskott av höga doser av ett prohormon. Nuvarande fokus bör därför läggas på att ta fram evidensbaserade tröskelvärden för D-vitaminstatus.

I väntan på resultaten från de stora studier med höga doser som nu pågår anser vi att man bör undvika överdriven provtagning av S-25(OH)D och överförskrivning av D-vitamintillskott, vilket också påtalas internationellt [9].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Maxmen A. Nutrition advice: the vitamin D-lemma. *Nature*. 475:23-5.
- Svt.se. Forskare: »Kosttillskott är pengar i sjön«. Plus. 26 nov 2014. <http://www.svt.se/plus/forskare-kosttillskott-ar-pengar-i-sjon>
- Bowles JT. Miracles of vitamin D3. 9 nov 2014. <http://taked3.com/resources/>
- Testfakta. Stora skillnader på D-vitaminpillren. 18 jan 2013. <http://www.testfakta.se/tester/kropp-och-h%C3%A4lsa/stora-skillnader-p%C3%A5-d-vitaminpillren>
- Livsmedelverket, Risk- och nytovärderingsavdelningen. Angående vitamin D i produkten »Holistic D3-vitamin«. 5 maj 2011. Dnr 821/2011. [http://www.livsmedelverket.se/globalassets/produktion-handel-kontroll/produktion-livsmedel/kosttillskott/riskvardering\\_av\\_vitamin\\_d.pdf](http://www.livsmedelverket.se/globalassets/produktion-handel-kontroll/produktion-livsmedel/kosttillskott/riskvardering_av_vitamin_d.pdf)
- Sassersson T. Holistic fick rätt om D-vitamin – Livsmedelverket backar – seger för individen. *NewsVoice*. 3 sep 2011. <http://newsvoice.se/2011/09/03/holistic-fick-ratt-om-d-vitamin-livsmedelverket-och-motala-kommun-backar/>
- Nordin K. D-vitamin – behandling till vilken nytta? *Janusinfo*, Stockholms läns landsting. 10 feb 2015. <http://www.janusinfo.se/Nyheter/Nyhetslista/2015/D-vitamin---behandling-till-vilken-nytta/>
- Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR. Is high dose vitamin D harmful? *Calcif Tissue Int*. 2013;92:191-206.
- Manson JE, Bassuk SS. Vitamin D research and clinical practice: at a crossroads. *JAMA*. 2015;313:1311-2.
- Vitamin D and cancer. IARC Working Group Reports Vol 5. 25 nov 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 2.
- 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.
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol*. 2009;19:468-83.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
- Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 92:841-8.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014;348:g2035.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:307-20.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, et al. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:573-80.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383:146-55.
- 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.
- Christakos S, Seth T, Hirsch J, et al. Vitamin D biology revealed through the study of knockout and transgenic mouse models. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:71-85.
- LeFevre ML; US Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;162:133-40.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327:1637-42.
- Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int*. 2002;13:257-64.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 341:c3691.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:262-6.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040.
- Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;158:691-6.
- van der Wielen RPJ, Lowik MRH, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346:207-10.
- Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1212-21.
- van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:671-80.
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:620-5.
- Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121:297-300.
- 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 randomized double-blinded placebo-controlled intervention study. *Br J Nutr*. 2008;100:197-207.
- Knutsen KV, Madar AA, Lagerlöv 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;99:194-202.
- Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain*. 2014;155:2591-8.
- Madar AA, Knutsen KV, Stene LC, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on glycated hemoglobin (HbA1c), fructosamine, serum lipids, and body mass index: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial among healthy immigrants living in Norway. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2:e000026.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1852-7.
- Heaney RP. Vitamin D-baseline status and effective dose. *N Engl J Med*. 2012;367:77-8.
- Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:841-8.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168:1629-37.
- Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, et al. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality – the CopD-study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;jc20144551.