

	Gäller från och med: Mars 2019	Gäller till och med:	Version: 1	Sida: 1(7)
Dokumenttyp: Vårdprogram	Förvaltning Hälso- och sjukvårdsförvaltningen		Medicinkliniken	
Utfärdat av: Pär Wanby, överläkare, Kalmar	Granskat av: Fredrik Grimvall, överläkare, Västervik Etsko Blaauwweikel, överläkare, Oskarshamn			

D-vitaminbrist

Bakgrund

D-vitamin är ett fettlösligt steroidhormon med avgörande betydelse för kroppens kalcium- och fosforbalans. Vitamin D förekommer i två former: D3 (kolekalciferol) och D2 (ergokalciferol). Vitamin D3 bildas från 7-dehydrokolesterol (7-DHC) i huden med hjälp av ultraviolett B (UVB)-ljus. Vitamin D2 finns främst i svamp och en del andra vegetabilier.

Solen utgör i de flesta fall den viktigaste källan av D-vitamin. Vi får i oss mindre mängder D-vitamin via kosten, främst från fet fisk, men även via vitaminberikade mejeriprodukter (mini-, lätt-, mellan- och helmjölk, margarin och matfetsblandningar) eller D-vitamintillskott. Exempel på D-vitamininnehåll i fisk- och mejeriprodukter:

- Fet fisk (µg vitamin D/100 g) – lax (16), strömming (12), sill (12), ål (40), makrill (14), regnbåge (14), siklöja (11), röding, abborre (20), gös (29)
- Berikade livsmedel, såsom mini-, lätt-, mellan- och helmjölk (1 µg/dl) samt margarin (~1 µg/10g)

Det genomsnittliga kostintaget i Sverige ligger på 2,5-4 µg/dag. Livsmedelsverket rekommenderar ett intag av 10 µg/dag till alla från 6 mån – 75 år och 20 µg/dag >75 år (1 µg = 40 internationella enheter (IE)).

Vitamin D3 (kolekalciferol) lagras i fettväv och hydroxyleras huvudsakligen i levern till 25(OH)D3 (kalcidiol). Ytterligare en hydroxylering i njurarna resulterar i den mest aktiva formen, 1,25 (OH)2D3 (kalcitriol). På senare tid har denna hydroxylering kunnat påvisas i en stor del av kroppens vävnader (t.ex. tarmmukosa, benvävnad, muskler, neuroner, pankreas, prostata och lymfocyter). Kalcitriol verkar genom vitamin-D-receptorn (VDR), en specifik nukleär receptor som finns representerad i nästan alla kroppsceller.

Effekter av D-vitamin

Muskuloskeletala effekter: D-vitamin har en viktig funktion i benmetabolism och är (tillsammans med kalcium) ett nödvändigt ämne för en fungerande muskelfunktion. Brist på D-vitamin kan leda till rakit (hos barn) eller osteomalaci (hos vuxna). Osteomalaci kännetecknas oftast av symmetrisk, proximal muskelsvårhet och muskelsvaghet och därmed ökad risk för fall. Även symptom som koncentrationssvårigheter, nedstämdhet och irritabilitet har associerats med D-vitaminbrist. Vid uttalad brist kan även kramper och parestesier p.g.a. hypokalcemi ses. Mindre uttalad D-vitaminbrist ger inga säkra symtom. Sannolikt kan ett högt kalciumintag delvis kompensera för D-vitaminbrist avseende utvecklingen av rakit och osteomalaci.

D-vitaminbrist är associerad med en ökad frakturrisik, framförallt hos äldre. Däremot har monoterapi med D-vitamin inte kunnat visa någon nämnvärd frakturforebyggande effekt hos vuxna. En sådan effekt har dock kunnat visas för D-vitamin i kombination med kalcium, sannolikt p.g.a. en behandlings-effekt hos de äldsta och institutionsboende.

Extraskelletala effekter: D-vitamin nivåer <50 nmol/l har associerats med ökad mortalitet; även här tycks sambandet vara starkast hos äldre (75+). D-vitamin som monoterapi utan konstaterad brist saknar eller har låg evidens vad gäller att förebygga sjukdomar som cancer, hjärt-kärlsjukdom, autoimmuna sjukdomar. D-vitaminbehandling har dock nyligen visats minska antalet infektioner och hos äldre även kunna reducera prematur mortalitet.

Diagnostik

Bestämning av 25-hydroxy-vitamin D i serum, S-25(OH)D, anses bäst spegla kroppens D-vitaminstatus. Ett lågt S-25(OH)D i kombination med ett förhöjt PTH stärker misstanken om D-vitaminbrist.

D-vitaminstatus kategoriseras (enligt danska Sundhetsstyrelsen 2010) enligt följande:

S-25(OH)D <25 nmol/L definieras som **brist**. S-25(OH)D 25-50 nmol/L benämns **insufficiens**, 50 - 75 nmol/L som **sufficiens** och >75 nmol/L som **optimal* koncentration** av 25(OH)D.

Olika laboratorier har olika referensområden.

*Både i Sverige och i världen saknas det för närvarande tydlig konsensus kring vilken nivå av S-25(OH)D som kan anses optimal; IOM rekommenderar S-25(OH)D >50 nmol/L, medan Endocrine Society rekommenderar S-25(OH)D >75 nmol/L.

Indikationer för mätning av S-25(OH)D

Stark indikation (riskgrupper)

- Vid symtom förenliga med D-vitaminbrist (symmetrisk proximal muskelsvagheter, muskelsvaghet eller falltendens hos äldre). Det gäller särskilt hos riskgrupper så som personer med:
 - bristande solexposition (täckande klädsel, hög ålder, innesittande personer)
 - nedsatt förmåga att bilda D-vitamin i huden (äldre (>75 år), pigmenterad hud)
 - behandling med: antiepileptika, kortison, antifungorala medel, HIV-läkemedel, läkemedel som minskar kolesteroltillgänglighet (t.ex. Questran)
 - malabsorptionssjukdom (celiaki, Mb Crohn, gastric bypassopererade)
 - kronisk njur- och/eller leversvikt
 - fetma (ökad inlagring av D-vitamin i fettväven)
 - gravida kvinnor (i kombination med andra riskfaktorer enligt ovan)
 - veganer

och även vid:

- symptom förenliga med D-vitaminbrist (dock inte vid enbart allmän trötthet) hos icke-risk grupper för D-vitaminbrist
- utredning av hypokalcemi i kombination med högt PTH (lågt PTH utesluter dock inte brist)
- monitorering av D-vitaminbehandling

Utredning vid konstaterad D-vitaminbrist (S-25(OH)D < 25 nmol/L)

- S-joniserat kalcium
- S-PTH (förhöjt värde stärker misstanken på signifikant D-vitaminbrist, lågt PTH utesluter inte brist)
- S-ALP (kan vara förhöjt vid osteomalaci på grund av D-vitaminbrist)
- Även klinisk misstanke på malabsorption alternativt malnutrition, kan t.ex. B-Hb, S-järn, S-ferritin, S-B12, S-folat, S-Mg, transglutaminasantikroppar ingå i utredningen
- Ett observandum är att S-kalcium och ALP kan vara normala även vid relativt grav D-vitaminbrist
- Bentäthetsmätning endast vid uttalade skelettsymtom
- Röntgen vid frakturmisstanke

Differentialdiagnoser

- Fibromyalgi
- Kroniskt trötthetssyndrom
- Primär hyperparatyreoidism
- Pagets sjukdom (i ben)

Behandling, utan dokumenterad brist

Alla barn under 2 år rekommenderas tillskott med 10 mikrogram per dag i form av D-droppar. Detsamma gäller barn > 2 år om de inte får D-vitaminberikade produkter eller fisk och inte vistas utomhus tillräckligt, speciellt om de har mörk hudfärg. D-vitamin är fettlöslig och lagras i kroppen, framför allt i fettväven.

Rekommenderade dygnsdoser från Livsmedelsverket i Sverige sedan 3:e oktober 2013 är:

- 10 µg (400 IU) för barn och vuxna (6 månader – 75 år) samt gravida och ammande
- 20 µg (800 IU) för personer över 75 år

Med dessa rekommenderade doser blir det i Sverige under den solfattiga delen av året (oktober-mars) under "vanliga" betingelser svårt att få i sig tillräckligt med D-vitamin. Många experter rekommenderar ett dagligt tillskott av ungefär 1 000 IE D-vitamin under denna tidsperiod för att komma upp i hälsorekommenderade serumkoncentrationer av 25(OH)D ≥ 75 nmol/L. Livsmedelsverket och Läkemedelsverket har ingen sådan rekommendation med hänvisning till kroppsliga reserver av D-vitamin från den ljusare tidsperioden. Studier av D-vitamin nivåer hos personer som vistas på äldreboenden visar i princip alltid att brist föreligger. I enlighet med bl. a. American Geriatric Society's och IOF:s rekommendationer föreslår vi därför att dessa patienter erbjuds behandling med 800IE/dag utan föregående provtagning.

Behandling, vid dokumenterad brist på D-vitamin

Ökat kalciumintag i kosten rekommenderas. Behandling med D-vitamin bör i regel ges tillsammans med kalcium där det totala intaget bör vara 1000 mg hos vuxna, 1200 mg hos män över 70 år och kvinnor över 50 år. Hos personer med D-vitaminbrist, men som får biverkningar av kalciumsupplementeringen, bör kolekalciferol ges som monoterapi.

Vid brist (<25 nmol/L) rekommenderas behandling enligt formeln:
målnivå (nmol/L) – uppmätt nivå (nmol/L) = behandlingsdos (i µg).

Vid symtomgivande brist bör dock högre doser ges:

kolekalciferol 50-100 µg (2000-4000 E) dagligen i 3-6 månader (alternativt kan 50 000 IE ges som engångsdos, t ex Benferol I kapsel á 50 000 IE). Efter initialbehandling ges 20-40 µg (800-1600 IE) dagligen. Ett alternativ för patienter med malabsorption och mycket begränsat upptag av p.o. kolekalciferol, kan vara behandling av huden med UVB-ljus (ges vid hudklinik).

Vid insufficiens (25-OH-D 25-50 nmol/L) bör behandling initieras hos riskgrupper enligt ovan och äldre (≥ 75 år). Behandlingsdos av kolekalciferol vid insufficiens (25(OH)D 25-50 nmol/L) initieras vanligen med 400-800 enheter dagligen, men dosen styrs av ursprungsnivån 25(OH)D. Hos övriga i första hand livsstiletsråd, eventuellt följt av förnyad provtagning. Patienter som inte tillhör riskgrupper och har ospecifika symtom bör således *inte* bli föremål för provtagning för D-vitaminbrist och heller inte bör behandlas om 25-OH-D är > 25 nmol/L (det är tveksamt om dessa patienter kan sägas omfattas av läkemedelsförmånen, men de kan eventuellt rekommenderas receptfria D-vitaminpreparat).

Vid samtidig frakturförbyggande behandling med t.ex. bisfosfonat

Normalt rekommenderas 500-1000 mg kalcium och 800 IE kolekalciferol vid pågående osteoporosbehandling med benspecifika läkemedel, t.ex. bisfosfonat. Patienter med sådan kombinationsbehandling där D-vitaminbrist misstänks, t.ex. höftfrakturpatienter eller institutionsboende, bör utredas, så att adekvata doser kolekalciferol kan ges.

Kontroll av behandling

Kontrollera 25(OH)D efter 3-4 månader (5 halveringstider i plasma). 800 IE kolekalciferol resulterar vanligen i ca 20 nmol/l ökning av 25(OH)D i serum. Behandling med kalcium och D-vitamin bör följas upp med kontroll av 25(OH)D och kalcium.

Efter dosändring lämpligt med ny kontroll efter 3-4 månader (även under den ljusa årstiden). Vid stabila värden och kvarstående bakomliggande orsak till bristen räcker årlig kontroll. När behandling väl initierats bör man sträva efter en koncentration av S-25(OH)D på 75 – 120 nmol/L.

Vid peroral kortisonbehandling

Peroral kortisonbehandling påverkar metaboliseringen av D-vitamin i levern negativt, vilket ofta resulterar i försämrat D-vitaminstatus. Dessa patienter bör erbjudas kalcium och kolekalciferol och om frakturrisken är förhöjd bör även benspecifik behandling erbjudas.

Tillgängliga preparat

^[1] Baserat på aktuellt utbud och prisläge jan 2019

Kolekalciferol (D3)^[1]:

Benferol,	mjuk kapsel	(400 IE, 800 IE, 5600 IE, 25000 IE, 50 000 IE)
Detremin,	orala droppar	(2000 IE/ml, 1 dr = 800 IE)
Divisun,	tablett	(800 IE, 2000 IE)
Devitre,	tablett	(400 IE)

Genomsnittligt pris (800 IE): 1,6 - 2,8 kr/dag.

Kombination kalcium/kolekalciferol¹:

Calcichew-D3,	tuggtabl	(500 mg/400 IE; 500 mg/800 IE),
Kalcipos D/mite/forte,	tabl/tuggtabl	(500 mg/200 IE; 500 mg/400 IE; 500 mg/800 IE),
Recikalc-D forte,	tablett	(500 mg/800 IE),
Cal-D-Vita,	brustablett	(600 mg/400 IE),

Genomsnittligt pris (motsvarande D3: 800 IE): 1,6 - 2,8 kr/dag. Brustabl ca 4,5 kr/dag.

Receptfria alternativ¹

Kolekalciferol säljs även receptfritt som kosttillskott på apotek, i styrkor 100-2500 IE.

Genomsnittligt pris är ca 0,6 – 1,0 kr/tablett, oavsett styrka.

Kombinationspreparat D3-kalcium säljs både som receptfritt läkemedel och kosttillskott i 500 mg/200 IE-beredningar med prisintervall ca 0,5 - 1,5 kr/tablett.

Solning och D-vitamin

En person med hudtyp III som exponerar ansikte, armar och händer för solljus i 15 min under en dag (kl. 10 - 15) i april-september syntetiserar ca 1 000 IE vitamin D3. Kortare tider krävs för hudtyp I-II, längre för hudtyp IV-VI.

Utöver hudtyp och storlek på exponerat hudområde spelar en rad andra individ- och miljöfaktorer in. Det är därför omöjligt att ge en exakt tidsangivelse för hur länge man behöver vistas i solen för att uppnå önskvärd D-vitaminproduktion. Att viss exponering av huden för sol under förhållandevis korta tider är en viktig källa till kroppens D-vitaminsyntes påverkar dock förstås inte det faktum att mer omfattande solning är en viktig riskfaktor för utveckling av flera sorters hudcancer.

Under perioden september – april sker i Sverige ingen syntes av D-vitamin i huden, p.g.a. minimal UVB-strålning vid denna tid på våra breddgrader.

Komplikationer vid behandling

Ökad risk för nefrokalcinos och njursten föreligger vid kombinationsbehandling med D-vitamin och kalcium

- Ökad försiktighet rekommenderas vid kombinationsbehandling med kalcium och D-vitamin till äldre personer med nedsatt njurfunktion på grund av sänkt njurclearance och ibland bakomliggande primär hyperparatyreoidism.

D-vitaminintoxikation

Intoxikation med D-vitamin är mycket ovanligt. Det råder ingen enighet kring vilken D-vitaminnivå som är toxisk, men 25(OH)D över 375 nmol/L (150 ng/ml) betraktas av många som intoxikationsvärden. D-vitaminintoxikation ger hyperkalcemi och hyperkalciuri. Vid långtidsöverdosering uppstår kalciuminlagring i mjuka vävnader. Hjärta och njurar är mest utsatta. Fosfat är förhöjt eller normalt. PTH är lågt. Vanliga symptom vid D-vitaminintoxikation är kräkningar, illamående, aptitlöshet, viktnedgång, förstoppning, polyuri och polydipsi. Intag på 10 000 IE/dag under 5 månader har inte lett till intoxikation. Patienter med kroniska granulomatösa sjukdomar är mer känsliga för D-vitaminintoxikation p.g.a. makrofagernas ökade produktion av 1,25(OH)₂D vid dessa tillstånd. Blodkoncentrationer av 25(OH)D över 75 nmol/L kan leda till hyperkalcemi. Dessa patienter skall därför monitoreras noga; målet hos dessa patienter är ett 25(OH)D på 50-75 nmol/L.

ICD-10

Aktiv rakit **E55.0**

D-vitaminbrist, ospecificerad **E55.9**

Osteomalaci hos vuxen orsakad av malabsorption **M83.2**

Referenser

Bergman P *et al.* Vitamin D supplementation improves well-being in patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. BMC Res Notes; 2015 29:498.

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, *et al.* Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;1:Cd007470.

Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, *et al.* Vitamin D insufficiency over 5 years is associated with increased fracture risk-an observational cohort study of elderly women. Osteoporosis international: A

journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2014;25(12):2767-2775.

Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, *et al.* Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J Intern Med 2000; 247:260-8.

Carlsson M. Vitamin D – en medicinsk överblick. Studentlitteratur 2013.

D-vitaminbrist. Internetmedicin, överläkare Amra Osancevic, Hudkliniken/Sahlgrenska Universitetssjukhuset: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=4004>

Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2010;20(2):182-190.

Haroon M, FitzGerald O. Vitamin D deficiency: subclinical and clinical consequences on musculoskeletalhealth. Current rheumatology reports. 2012;14(3):286-293.

Holick MF, Binkley NC, Heike A, *et al*; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911-30.

Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, *et al.*, (Eds). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.

Livsmedelsverket - D-vitamin

Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, *et al.* Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. Osteoporosis International. 2013;24(11):2765-2773.

Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2014;383(9912):146-155.

Vitamin D and contribution to the normal function of the immune system: evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006
EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)