



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Ikke nødvendig med høydosetilskudd av vitamin D

KRONIKK

KRISTIN HOLVIK

E-post: kristin.holvik@fhi.no

Kristin Holvik er ph.d., klinisk ernæringsfysiolog og seniorforsker ved Avdeling for kroniske sykdommer og aldring, Folkehelseinstituttet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HAAKON E. MEYER

Haakon E. Meyer er dr.med. og professor i epidemiologi og forebyggende medisin ved Universitetet i Oslo, og overlege ved Avdeling for kroniske sykdommer og aldring, Folkehelseinstituttet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

AHMED A. MADAR

Ahmed A. Madar er ph.d., ernæringsfysiolog og forsker ved Avdeling for samfunnsmedisin og global helse, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MAGRITT BRUSTAD

Magritt Brustad er dr.scient., professor i ernæring og ernæringsfysiolog og instituttleder ved Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Det er svak dokumentasjon for sykdomsforebygging av høye doser vitamin D til personer med vitamin D-status over 50 nmol/l. Overdosering kan gi uønskede helseeffekter. Vi oppfordrer til moderasjon i forebyggende forskrivning av vitamin D-tilskudd.



Illustrasjon: Amanda Berglund

Det pågår mye forskning om vitamin D og helse. Et søk i PubMed per januar 2019 gir nesten 66 000 treff på «vitamin D» og over 5 000 treff på «vitamin D supplementation». Ifølge tall fra Reseptregisteret har det vært en 85-dobling i antall brukere av reseptbelagte vitamin D₃-preparater i Norge i seksårsperioden 2011–17. I samme periode var det mer enn en hundredobling i omsetning av definerte døgndoser (20 µg). Omsetningen var i 2017 på 39,5 millioner definerte døgndoser (1). I tillegg selges det mye reseptfrie kosttilskudd. Det tilbys nå høydosetilskudd som inneholder opptil 80 µg vitamin D₃ per tablett på det norske markedet. Dette står i kontrast til de nordiske næringsstoffanbefalingene der anbefalt daglig tilførsel av vitamin D for den generelle befolkningen er 10 µg per dag for barn og voksne og 20 µg per dag for eldre over 75 år (2).

Helseeffekter

Det er biologisk plausibelt at vitamin D kan bidra til å forebygge en rekke kroniske sykdommer som blant annet hjerte- og karsykdom, tykktarmskreft og autoimmune sykdommer. Dette støttes av mange observasjonsstudier (3). Imidlertid har de fleste randomiserte kontrollerte studier ikke vist en konsistent sykdomsforebyggende effekt av vitamin D-tilskudd, med noen få unntak (4): Metaanalyser og systematiske kunnskapsoversikter av randomiserte kontrollerte studier gir holdepunkter for at vitamin D har en forebyggende effekt på fall og beinbrudd. Denne effekten har først og fremst blitt påvist for kombinert tilskudd med vitamin D og kalsium. Det er ikke tilstrekkelige holdepunkter for at vitamin D alene har en forebyggende effekt.

I en systematisk kunnskapsgjennomgang fra Cochrane som ble oppdatert i 2014, var konklusjonen at vitamin D-tilskudd reduserte total dødelighet med 6 %, men at disse funnene ikke var robuste nok til at dette i seg selv var et godt nok argument for å anbefale vitamin D-tilskudd (5). I en nylig publisert metaanalyse av 25 randomiserte kontrollerte studier konkluderes det med at risiko for akutt luftveisinfeksjon kan reduseres med vitamin D-tilskudd (6). Den sterkeste effekten så man hos de som hadde klar vitamin D-mangel (tabell 1) og som fikk daglig eller ukentlig tilskudd fremfor større bolusdoser. Det var betydelig heterogenitet i funnene, og den absolutte risikoreduksjonen var liten på befolkningsnivå.

Tabell 1

Vanlig brukte grenseverdier for 25-hydroksyvitamin D målt i serum eller plasma.

25(OH)D i serum/plasma (nmol/l)	Beskrivelse
< 12,5	Alvorlig vitamin D-mangel
12,5–30	Vitamin D-mangel

25(OH)D i serum/plasma (nmol/l)	Beskrivelse
30–50	Utilstrekkelig vitamin D-status
≥ 50	Tilstrekkelig vitamin D-status

Nye studier

Det pågår nå en rekke store studier med flere tusen deltakere (4). I disse studiene gis perorale tilskudd med vitamin D₃ i doser som tilsvarer 50 µg per dag eller høyere, men i varierende doseringsregimer. Hovedformål er å undersøke forebyggende effekt på kreft, hjerte- og karsykdom, beinbrudd eller total dødelighet.

Resultatene fra den første store studien med kreft som primærendepunkt viste ingen klar beskyttende effekt av vitamin D-tilskudd (7). Studien ble gjennomført i en frisk befolkning som hadde gjennomsnittlig god vitamin D-status, og det var for få deltakere med lave konsentrasjoner av 25-hydroksyvitamin D til å kunne undersøke effekten ved klar vitamin D-mangel. I en studie fra New Zealand med over 5 000 deltakere ble det gitt en enkeltdose med 5 000 µg vitamin D₃ fulgt av en månedlig dose med 2 500 µg vitamin D₃ (tilsvarende gjennomsnittlig daglig tilførsel på om lag 80 µg) i median 3,3 år. Tilskuddet hadde ikke forebyggende effekt, verken på primærendepunktet hjerte- og karsykdom (8), kreft (9) eller fall og brudd (10).

Resultater fra den store VITAL-studien med over 25 000 deltakere ble nylig publisert (11). Her fant man ingen forebyggende virkning på forekomst av nye tilfeller av kreft og hjerte- og karsykdom av et tilskudd med 50 µg vitamin D₃ daglig i median 5,3 år. Det var imidlertid en tendens til at vitamin D-tilskudd ga redusert dødelighet av kreft.

Ernæringsmessig betydning

Vitamin D kan helbrede mangeltilstandene ernæringsbetinget rakitt og osteomalasi hos henholdsvis barn og voksne. Dersom tilskudd med vitamin D har forebyggende virkning på andre helsetilstander, kan disse effektene forventes å være svake. Til tross for imponerende størrelse har de nye randomiserte studiene utilstrekkelig statistisk styrke til å påvise svært små effekter, fordi studiene gjennomføres i befolkninger med generelt god vitamin D-status. Ifølge eksklusjonskriterier som er angitt i registre over kliniske studier, tillates deltakerne i flere av studiene å ta et tilskudd i størrelsesorden 20 µg/dag, også i kontrollgruppen.

Vitamin D er et næringsstoff som alle må ha et minimum av. Gjennom kosthold og soleksponering vil alle individer få noe vitamin D, med variasjoner fra dag til dag og med årstider. Både mangelfullt og overdrevent høyt inntak vil potensielt være helseskadelig. Imidlertid har forskningsfokuset på vitamin D og helse i stor grad beveget seg mot å teste helseeffekter av vitamin D i farmakologiske doser. Selv om nye studier vil kunne styrke vår kunnskap om mulige forebyggende og eventuelt skadelige helseeffekter av høye doser tilskudd, vil de bidra lite til å øke vår kunnskap om den ernæringsmessige betydningen av vitamin D for helse. Tolkning av effekt eller mangel på sådan ut fra legemiddelutprøvningsparadigmet passer ikke like godt for næringsstoffer. Ettersom stadig flere store og veldeignede studier ikke kan bekrefte positive helseeffekter av høye doser vitamin D-tilskudd, vil pendelen nå kunne svinge til den grøften hvor det oppfattes at vitamin D ikke har betydning for helse. Hvis fremtidige intervensjonsstudier skal gi reell ny kunnskap om ernæringsmessig betydning av vitamin D for helse, må disse konsentrere seg om befolkninger som har lav vitamin D-status og øke deres inntak gjennom doser som ligger rundt anbefalt daglig inntak.

Skadevirkninger ved overdosering

Bivirkninger av høydosetilskudd kan ikke utelukkes. I enkelte randomiserte studier hvor det ble gitt svært høye doser vitamin D årlig (12, 13) eller månedlig (14), førte dette til økt forekomst av fall og/eller brudd.

Hyperkalsemi forårsaket av overdosering med vitamin D gir symptomer i en rekke organsystemer, og kan i alvorlige tilfeller være livstruende med dehydrering, nyreaffeksjon, elektrolyttforstyrrelser og fare for hjertearytmier og koma. Overdosering av vitamin D skyldes ofte produksjonsfeil og feilmerking, mens generelt økt omsetning og forskrivning av høye doser bidrar til risikoen (15, 16). Sommeren 2016 ble mer enn 100 barn i Danmark rammet av hyperkalsemi forårsaket av overdosering med vitamin D fra økologiske vitamin D-dråper som hadde 75 ganger høyere innhold av vitamin D enn deklart (17).

Hva bør vi gjøre?

Det er holdepunkter for at mulige helsefordeler av vitamin D-tilskudd er avgrenset til de som har vitamin D-mangel i utgangspunktet (18). Eksempler på slike grupper er innvandrere med bakgrunn fra Asia, Afrika og Midtøsten, som i alle undersøkelser vi kjenner til, har hatt svært lav vitamin D-status på gruppenivå, forenlig med risiko for rakitt og osteomalasi. Dette er også vist i andre europeiske land (19). Bruk av tilskudd tilsvarende anbefalt daglig inntak (10–20 µg) er tilstrekkelig til å heve vitamin D-status ved lave nivåer. Denne dosen gir større økning i blodnivåer når utgangsverdiene er lave. En bred og moderat berikning av vitamin D i vanlig brukte matvarer som meieriprodukter og spise fett vil også bidra. Selv om det totale bidraget av en slik berikning vil være lite, vil det ha en merkbar betydning for de som har det aller laveste D-vitamininntaket.

Det har også vært en stor økning over tid i måling av 25-hydroksyvitamin D i blodprøver (20). Det er ikke behov for massescreening for vitamin D. Vi stiller oss bak den faglige anbefalingen gitt av Norsk forening for medisinsk biokjemi i Legeforeningens kampanje *Gjør kloke valg*, hvor det frarådes å bestille analyse av vitamin D hos personer uten økt risiko for vitamin D-mangel (21).

LITTERATUR:

1. Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). Statistikk fra Reseptregisteret, ATC/DDD-versjon 2018. <http://www.reseptregisteret.no/default.aspx> (18.1.2019).
2. Nordic Nutrition Recommendations. 2012. Integrating nutrition and physical activity. 5. utg. Copenhagen: Nordic Council of Ministers, 2014. <https://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf> (23.1.2019).
3. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1283–304. [PubMed][CrossRef]
4. Meyer HE, Holvik K, Lips P. Should vitamin D supplements be recommended to prevent chronic diseases? *BMJ* 2015; 350: h321. [PubMed][CrossRef]
5. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD007470. [PubMed]
6. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583. [PubMed][CrossRef]
7. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 1234–43. [PubMed][CrossRef]
8. Scragg R, Stewart AW, Waayer D et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 608–16. [PubMed][CrossRef]
9. Scragg R, Khaw KT, Toop L et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation and cancer risk: A post hoc analysis of the vitamin D assessment randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: e182178. [PubMed][CrossRef]
10. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on

falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 438–47. [PubMed][CrossRef]

11. Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33–44. [PubMed][CrossRef]
12. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1815–22. [PubMed][CrossRef]
13. 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. [PubMed][CrossRef]
14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 175–83. [PubMed][CrossRef]
15. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1121–7. [PubMed][CrossRef]
16. Araki T, Holick MF, Alfonso BD et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3603–8. [PubMed][CrossRef]
17. Stafford N. Vitamin D supplements poison dozens of Danish children. *BMJ* 2016; 354: i4534. [PubMed][CrossRef]
18. Scragg R. Emerging evidence of thresholds for beneficial effects from vitamin D supplementation. *Nutrients* 2018; 10: 561. [PubMed][CrossRef]
19. Lips P, de Jongh RT. Vitamin D deficiency in immigrants. *Bone Rep* 2018; 9: 37–41. [PubMed][CrossRef]
20. Brustad M, Meyer HE. Vitamin D–hvør mye er nok, og er mer bedre for helsen? *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 726–8. [PubMed][CrossRef]
21. Gjør kloke valg. Unngå å bestille analyse av vitamin D hos personer uten øket risiko for D-vitamin mangel.
<https://beta.legeforeningen.no/kloke-valg/fagmedisinske-anbefalinger/en-stor-andel-av-befolkningen-har-lavt-vitamin-d-niva-vinter-og-var.-undersokelse-av-vitamin-d-status-er-likevel-oftest-ikke-nodvendig-de-aller-fleste-trenger-tilskudd-med-mindre-kostholdet-er-rikt-pa-vitamin-d/> (18.1.2019).

Publisert: 8. april 2019. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0749
Mottatt 25.9.2018, første revisjon innsendt 14.12.2018, godkjent 23.1.2019.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no