

Vitamin D-status og sykdom – forhastede konklusjoner?

Flere forskere argumenterer for at befolkningens vitamin D-status bør bedres. Man hevder at økt inntak av vitamin D fra kosten eller økt egenproduksjon fra sollys kan gi lavere insidens av flere sykdommer, bl.a. kreft og hjerte- og karsykdom. Dokumentasjonen for dette er imidlertid mangelfull. Vi mener at tiltak som bidrar til å øke vitamin D-inntaket i befolkningen ikke bør iverksettes før det eventuelt foreligger mer dokumentasjon fra intervensjonsstudier.

Inge Lindseth
 inge@4mklinikken.no
 4M-klinikken
 Nedre Slottsgate 13
 0157 Oslo

Steinar Konradsen
 Tromsø

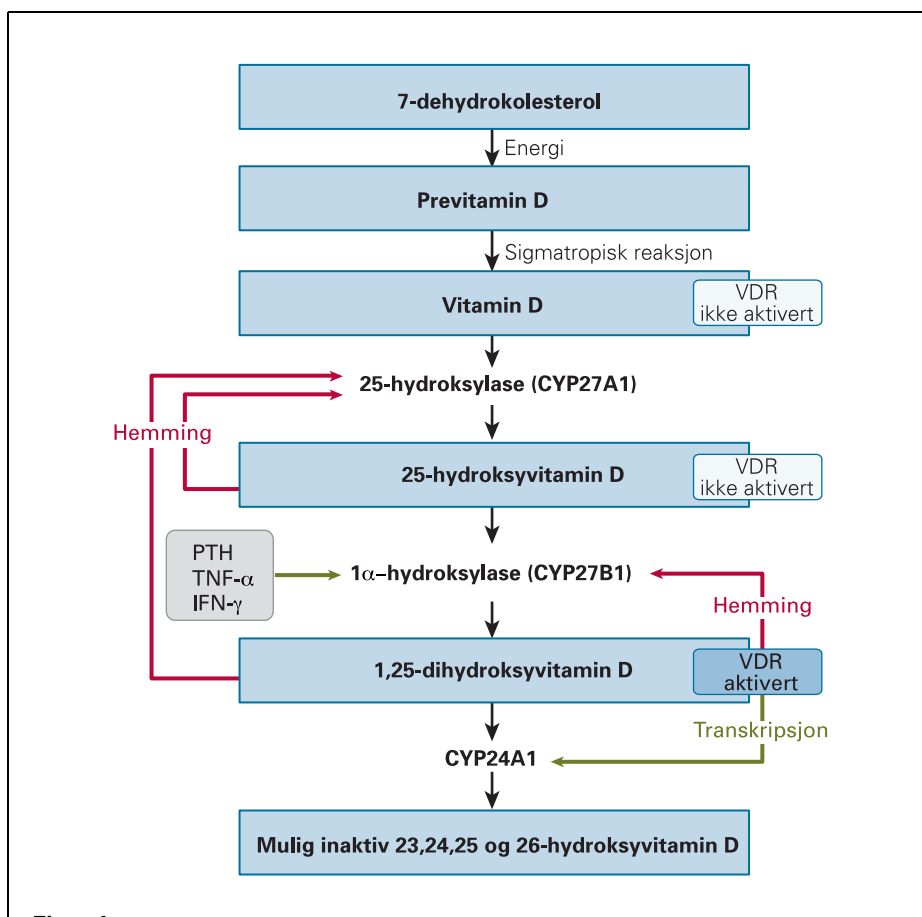
Ingvild Felling Meyer
 4M-klinikken
 Oslo

Flere epidemiologiske studier har vist en sammenheng mellom lavt nivå av kalsidiol og ulike sykdommer (1). Disse studiene bør av flere grunner tolkes med varsomhet. Ved sykdommer som sarkoidose, revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom og inflammatorisk tarmsykdom er det vist at nivåene av kalsitriol (1,25-dihydroksyvitamin D) er høyere enn predikert ut fra kalsidiolnivåene 25-hydroksyvitamin D til friske (2–6). Syntesen av kalsitriol kontrolleres av flere andre faktorer enn bare konsentrasjonen av kalsidiol, og det er derfor grunn til å sette spørsmålstegn ved den gjengse oppfatningen om at lavt kalsidiol er ensbetydende med vitamin D-mangel og at vitamin D-inntaket bør økes på bakgrunn av lavt kalsidiol alene.

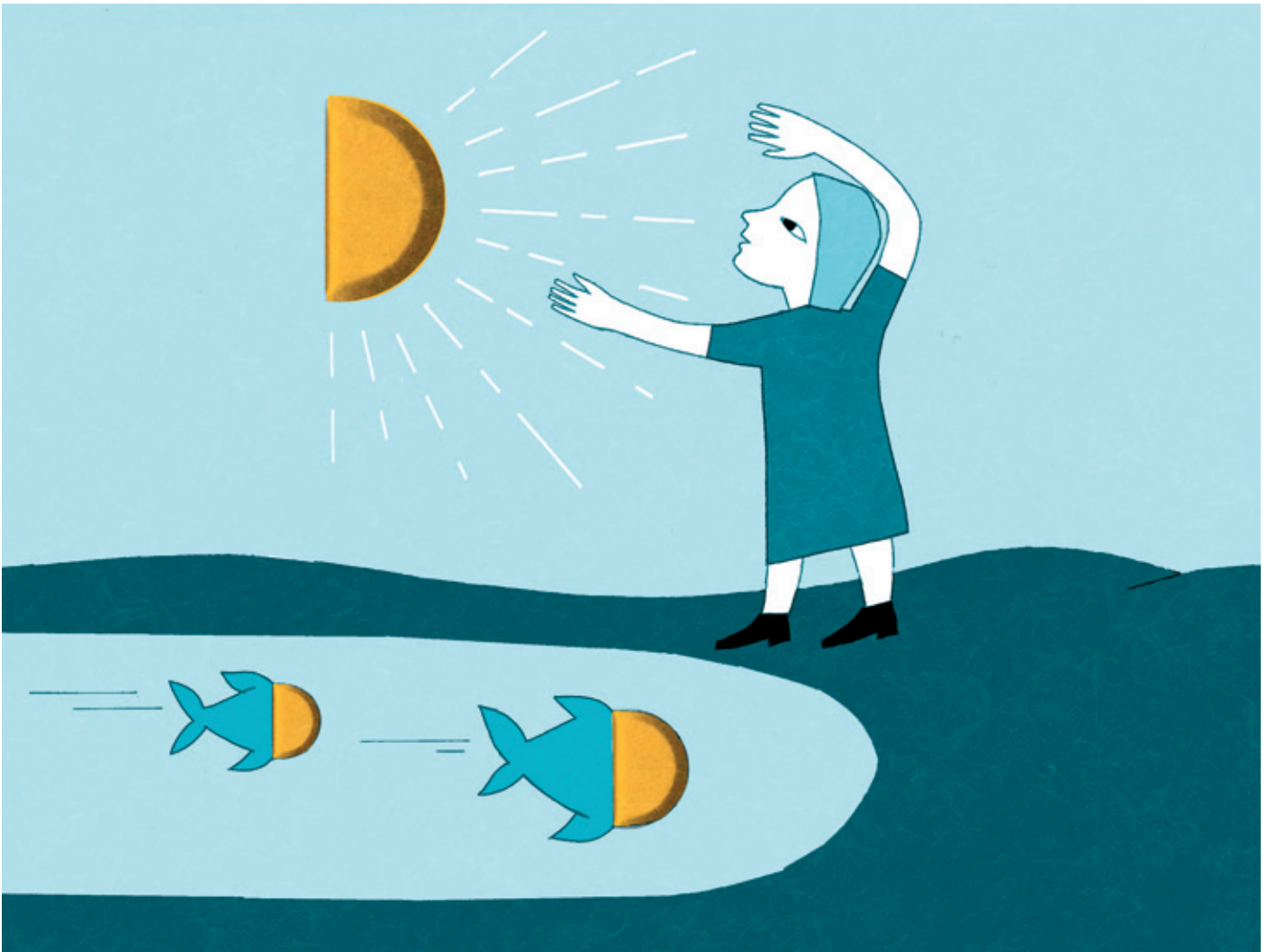
Kreft

Det er hittil gjort få intervensjonsstudier der effekten av vitamin D-tilskudd ved andre kroniske sykdommer enn osteoporose, osteomalasi og rakitt er blitt vurdert. Én av få sykdommer der vitamin D-tilskudd er blitt brukt som intervensjon, er ved forebygging av kreft.

Det er så vidt vi vet kun gjort to intervensjonsstudier som belyser effekten av vitamin D- og kalsiumtilskudd på kreftinsidens. Women's Health Initiative varte i sju år, og man undersøkte bl.a. effekten av tilskudd av vitamin D og kalsium på insidensen av brystkreft (7) og kolorektalkreft (8). Insidensen av både bryst- og kolorektalkreft var lik i intervensjons- og placebo-



Figur 1 Vitamin D-metabolismen. Det har vært antatt at sollys er helt nødvendig for omdanning av 7-dehydrokolesterol til previtamin D, men det kan ikke utelukkes at andre energikilder eller enzymer også kan danne previtamin D. Previtamin D omdannes raskt til vitamin D i en termisk reaksjon. Vitamin D hydroksyleres ved hjelp av enzymet 25-hydroksylase (CYP27A1) i 25-posisjon og danner kalsidiol [25(OH)D]. Denne vitamin D-metabolitten regnes som lagringsformen av vitamin D. Kalsidiol omdannes til den aktive, vitamin D-reseptor (VDR)-aktiverende formen kalsitriol (vitamin 1,25(OH)2D) ved hydroksylering i 1-posisjon av 1 α -hydroksylase [CYP27B1]. Parathyroideahormon (PTH), kalsium og fosfat er kjente regulatorer av transkripsjonen av 1 α -hydroksylase. Flere cytokiner er også vist å indusere transkripsjonen av 1 α -hydroksylase in vitro. Flere negative tilbakekoblingsmekanismer bidrar til å opprettholde et homøostatisk nivå av kalsidiol og kalsitriol. Økt mengde kalsidiol virker hemmende på danning av kalsidiol, antakelig ved å nedregulere uttrykket av 25-hydroksylase ved at kalsidiol bindes til pregnan-reseptor X (PXR) (ikke vist i figur). Likeledes vil økt nivå av kalsitriol hemme danning av kalsitriol fra kalsidiol. Dette skjer ved at den aktiverte VDR hemmer transkripsjonen av 1 α -hydroksylase. Kalsitriol er trolig også en antagonist til PXR og hemmer dermed også uttrykket av 25-hydroksylase (ikke vist i figur). I tillegg vil VDR-aktivering av kalsitriol øke mengden av enzymer som bryter ned kalsitriol. Røde streker betyr hemming, grønne streker betyr oppregulering



Illustrasjon Kari Stai/Patron

gruppen. I en studie så man på effekten av tilskudd av vitamin D og kalsium på total kreftinsidens i en gruppe på 1 024 personer over 55 år (9). Deltakerne ble randomisert til én av tre intervensjoner: a) placebo kalsium og vitamin D, b) kalsiumtilskudd (1 400–1 500 mg/dag) og placebo vitamin D, c) tilskudd av både kalsium (som gruppe 2) og 1 000 IU vitamin D (kolekalsiferol). Studien gikk over fire år og man fant at tilskudd av vitamin D og kalsium ga en signifikant beskyttende effekt. Relativ risiko i kalsium/vitamin D-gruppen var etter fire år 0,23 (95 % KI 0,09–0,60; $p < 0,005$). Den absolutte risikoreduksjonen var 4,8 % etter 2–4 år. Det er verdt å merke seg at kreftinsidens var et sekundært endepunkt og at ingen av behandlingsgruppene fikk vitamin D som eneste intervensjon. Antallet forsøkspersoner var også lite, og antallet krefttilfeller var kun 41.

Nylig ble en metaanalyse av effekten av vitamin D-tilskudd på dødelighet publisert (10). Relativ risiko for død var 0,93 (95 % KI 0,87–0,99) i gruppen som hadde fått vitamin D-tilskudd. Ingen av studiene enkeltvis viste signifikante effekter på

dødelighet, og i flere av studiene var det ingen behandlingsgrupper som fikk vitamin D som eneste intervensjon.

Kalsidiol – markør for patologi?

Man bør være forsiktig med å anta at dersom konsentrasjonen av et næringsstoff er lavt hos syke personer, vil tilskudd av næringsstoffet gi mindre risiko for sykdom. I epidemiologiske studier har man funnet klare sammenhenger mellom lav folatkonsentrasjon i blod og risiko for hjerte- og karsykdom. Intervensjonsstudier har imidlertid nylig vist at tilskudd av bl.a. folat til pasienter med risiko for hjerte- og karsykdom ikke førte til reduksjon i kardiovaskulære hendelser. Det var tvert imot en tendens til økning i antallet hendelser blant forsøkspersoner som har fått B-vitamintilskudd. Disse resultatene illustrerer at det i utgangspunktet alltid er en mulighet for at lave nivåer av et næringsstoff bare er en markør for sykdomsprosesser eller andre forhold og ikke har noe med selve årsaken å gjøre. Dette kan også gjelde vitamin D, der det finnes flere kjente faktorer som påvirker nivået av de ulike metabolittene.

Soleksponering, generell livsstil samt mulige andre faktorer kan påvirke vitamin D-status. Her vil vi kun omtale hvordan inflammasjon påvirker vitamin D-status, da dette er mest relevant for de sykdommene som man de siste årene har satt i sammenheng med vitamin D-status.

Det er vist at omdanningen av kalsidiol til kalsitriol er påvirket av proinflammatoriske cytokiner. Hydroksyleringen av kalsidiol til kalsitriol reguleres bl.a. av de proinflammatoriske cytokinene IFN- γ (11) og TNF- α (12) (fig 1). I tillegg virker kalsitriol hemmende på produksjonen av kalsidiol, trolig ved å inhibere 25-hydroksylase (13). Lav konsentrasjon av kalsidiol kan derfor bety økt forbruk av metabolitten selv i kalsitriolsyntese eller nedsatt danning av kalsidiol fra previtamin D. Man har også vist at enkelte bakterier produserer stoffer som binder seg til vitamin D-reseptoren (VDR) og inaktiverer reseptoren (14). Når vitamin D-reseptoren ikke aktiveres, vil heller ikke enzymet CYP24A1 dannes (fig 1). CYP24A1 omdanner kalsitriol til andre inaktive vitamin D-metabolitter. Dette fører til høyere nivåer av kalsitriol,

som dermed hemmer produksjonen av kalsidiol fra previtamin D. Det er altså ikke nødvendigvis slik at mangel på kalsidiol er medvirkende årsak til sykdommer. En alternativ forklaring er at lavt kalsidiolnivå er en markør for bakterieinfeksjon og at bakteriell infeksjon er årsak til sykdommene der vitamin D-metabolismen er forstyrret (15).

Hvis disse sykdommene har bakteriell årsak, burde antibakteriell behandling gi bedring i symptomer ved disse sykdommene. Det er i begrenset omfang vist at antibiotikabehandling har gitt symptombedring ved revmatoid artritt (16), sarkoidose (17), Sjögrens syndrom (18), multippel sklerose (19), irriterbar tarm (20), ulcerøs kolitt (21) og systemisk lupus erythematosus (22).

Negativt med høyt vitamin D-inntak?

Det er grunn til å vurdere nærmere om økt vitamin D-inntak kan være negativt for helsen. Det er bl.a. vist at mengden hjernelesjoner er positivt korrelert med vitamin D-inntak (23). Slike hjernelesjoner er forbundet med kognitiv svekkelse, AD/HD og depresjon, bipolar lidelse og hjerneatrofi. En studie fra Finland fant en positiv sammenheng mellom allergiske tilstander i voksen alder og inntak av vitamin D i barndommen (24). Disse funnene må reproduseres i flere studier før man kan fastslå om det er snakk om reelle sammenhenger, og for å belyse hvilke mekanismer som er involvert.

Oppsummering

Selv om man i flere tverrsnittstudier har funnet lave serumnivåer av kalsidiol ved ulike sykdommer, er det for tidlig å konkludere med at mangel på vitaminet per se har sammenheng med disse sykdommene.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Moan J, Porojnicu AC. D-vitaminets fotobiologi – ny aktualitet. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 1048–52.
2. Stern PH, De Olazabal J, Bell NH. Evidence for abnormal regulation of circulating 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D in patients with sarcoidosis and normal calcium metabolism. J Clin Invest 1980; 66: 852–5.
3. Mawer EB, Hayes ME, Still PE et al. Evidence for nonrenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with inflammatory arthritis. J Bone Miner Res 1991; 6: 733–9.
4. Müller K, Kriegbaum NJ, Baslund B et al. Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 1995; 14: 397–400.
5. Müller K, Oxholm P, Sørensen OH et al. Abnormal vitamin D3 metabolism in patients with primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1990; 49: 682–4.
6. Abreu MT, Kantorovich V, Vasiliauskas EA et al. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. Gut 2004; 53: 1129–36.
7. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C et al. The Women's Health Initiative Randomized Trial of calcium plus vitamin D: effects on breast cancer and arthralgias. J Clin Oncol 2006; 24: 185.
8. Waktawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 2006; 354: 684–96.
9. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1586–91.
10. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2007; 167: 1730–7.
11. Stoffels K, Overbergh L, Giuliotti A. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1alpha-hydroxylase in human monocytes. J Bone Miner Res 2006; 21: 37–47.
12. Lehmann B, Abraham S, Meurer M. Role for tumor necrosis factor-alpha in UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 in cultured keratinocytes. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89–90: 561–5.
13. Bell NH, Shaw S, Turner RT. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the hepatic production of 25-hydroxyvitamin D in man. J Clin Invest 1984; 74: 1540–4.
14. Marshall TG. Bacterial caprine blocks transcription of human antimicrobial peptides. Nature Proceedings. <http://proceedings.nature.com/documents/164/version/1> (10.1.2009).
15. Marshall TG. VDR receptor competence induces recovery from chronic autoimmune disease. <http://vimeo.com/1787405> (10.1.2009).
16. Orgendik M. Effects of clarithromycin in patients with active rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin 2007; 23: 515–22.
17. Bachelez H, Senet P, Cadranek J et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. Arch Dermatol 2001; 137: 69–73.
18. Nakayama S, Saito K, Umehara H et al. Efficacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial. Mod Rheumatol 2007; 17: 464–9.
19. Zabad RK, Metz LM, Todoruk TR et al. The clinical response to minocycline in multiple sclerosis is accompanied by beneficial immune changes: a pilot study. Mult Scler 2007; 13: 517–26.
20. Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. Adv Med Sci 2007; 52: 139–42.
21. Nomura T, Ohkusa T, Okayasu I et al. Mucosa-associated bacteria in ulcerative colitis before and after antibiotic combination therapy. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1017–27.
22. Tanaka H, Tsugawa K, Oki E et al. Mizoribine intermittent pulse protocol for induction therapy for systemic lupus erythematosus in children: an open-label pilot study with five newly diagnosed patients. Clin Rheumatol 2008; 27: 85–9.
23. Payne ME, Anderson JJ, Steffens DC. Calcium and vitamin D intakes are positively associated with brain lesions in depressed and non-depressed elders. Nutr Res 2008; 28: 285–92.
24. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. Ann N Y Acad Sci 2004; 1037: 84–95.

Manuskriptet ble mottatt 30.10. 2008 og godkjent 2.7. 2009. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.