

D-vitaminmangel

Arbejdsgruppens medlemmer:

Lis Brooks, Ulla B. Christiansen (tov-holdere), Gitte Glavind, Hanne Jensen, Lillian Kempf, Thea Lousen, Kristina Renault, Puk Sandager, Kirsten Schiøtt.

Baggrund:

Kroppens D-vitamin behov dækkes hovedsagligt ved ultraviolet (UV-B) bestråling af huden. Kosten dækker kun 10-20 % af behovet. Under graviditet og amning mobiliseres store mængder kalcium fra moder til barn. Dette materielle merforbrug af kalcium sikres ved en D-vitamin-medieret øget Ca^{++} -absorbtion fra tarmen. Graviditet og amning er derfor tilstande, hvor en latent D-vitaminmangel kan blive manifesteret og manifesterede mangeltilstande kan forværres. Risikofaktorer for udvikling af D-vitaminmangel er derfor lav sollyseksposering og D-vitaminfattig kost. Der er øget behov hos børn, gravide, multiparae, ammende, ældre, patienter med tarmsygdomme, lever- eller nyreinsufficiens.

Symptomer:

Maternelle

- Almen sygdomsfornemmelse
- Træthed
- Muskelsvaghed og –smerter
- Knoglesmerter og –skørhed (frakturer)
- Paræstesier
- Tremor
- Kramper

Føtale

- Nedsat muskeltonus
- Tremor
- Kramper
- IUGR
- Craniotabes (bordtennisboldkranie)
- Børn med D-vitaminmangel udvikler rachitis

Checkliste ved journaloptagelse:

D-vitamin status (blodprøver) anbefales hos

- Tilsørede kvinder og indvandrerkvinder, som har bevaret oprindelseslandets kultur, kvinder med øget hudpigmentering
- Kvinder med Mb. Crohn, Colitis Ulcerosa, ventrikel- eller tarmresection
- Kvinder med lever- eller nyreinsufficiens
- Epileptikere i behandling med Fenytoin eller Carbamazepin
- Multiparae og kvinder med langvarige ammeperioder

Blodprøver :

	<i>normalområde</i>
S-25-hydroxyvitamin D (S-25-OHD)	50 –250 nmol/l
S-PTH	1,3 – 7,6 pmol/l
S-Basiske fosfater (BASP)	< 270 U/l
S-Ca-ion,fri	1,15 –1,35 mmol/l

Diagnose :

Diagnosen kan stilles alene ved måling af S-25-OHD < 25 nmol/l.
S-PTH, BASP og S-Ca-ion,fri påvirkes i nævnte rækkefølge svarende til sværhedsgraden.

Behandling:

Profylakse:

Gravide UDEN risikofaktorer:

- tbl. D-vitamin 10 microgram ~ 400 IU dgl. + Ca⁺⁺ 1.000-1.500 mg dgl. graviditeten og ammeperioden ud

Forslag: Gravitamin 1stk dgl + mælkeprodukter

Gravide MED risikofaktorer:

- tbl. D-vitamin 25 microgram ~ 1.000 IU dgl. + Ca⁺⁺ 1.000-1.500 mg dgl. livslangt ved uændret levevis.

Forslag: Unikalk Plus 2stk dgl + Gravitamin 1 dgl

Behandling ved blodprøve-verificeret D-vitamin mangel:

Let eller moderat mangel ~ S-25-OHD 25-50 nmol/l,

UDEN symptomer, normal PTH og BASP:

- Tbl. D-vitamin 25 microgram ~ 1.000 IU dgl. + Ca⁺⁺ 1.000-1.500 mg dgl.

Forslag: som profylakse som hos gravide med risikofaktorer.

Svær til moderat mangel ~ S-25-OHD <25 nmol/l,

MED symptomer, ↑PTH eller ↑BASP

- Inj. calciferoli 1 ml à 100.000 IU/ml ~ 2,5 mg langsomt iv x 1 ugtl. i alt 4 gange
- Samtidig påbegyndes Tbl. D-vitamin 25 microgram ~ 1.000 IU dgl. + Ca 1.000-1.500 mg dgl.

Kontrol:

P-25-OHD, S-PTH, Basiske fosfataser og S-Ca-ion, fri **efter 3 uger** og hver tredje måned indtil normalisering af værdierne.

Baggrund

D-vitamins vigtigste fysiologiske funktion er at opretholde tilstrækkeligt høje koncentrationer af kalcium og fosfat i blodet til at sikre optimale forhold for funktionen af nerver, muskler og knogler.

Graviditet og amning medfører et øget maternelt forbrug af kalcium, dels til mineralisering af fosterets knogler, dels til mælkeproduktion. Ved normal D-vitaminstatus opfyldes det øgede kalciumbehov af D-vitaminmedieret øget intestinal kalcium-absorption.

Ved D-vitaminmangel har kvinden ikke mulighed for at øge kalciumabsorptionen og i stedet udløses en sekundær hyperparathyreoidisme, hvorved serum-kalcium holdes i niveau ved mobilisering af kroppens endogene kalcium-reserver (i praksis ved afkalkning af knoglerne) og øget renal reabsorption.

Ydermere er fosterets D-vitaminproduktion afhængigt af det maternelle s-25-OHD-vitamin-niveau (22, 24). En latent prægravid D-vitaminmangel kan således blive manifesteret under graviditet og amning, med risiko for symptombgivende maternel D-vitaminmangel (hyppigt), og kongenit raktis hos barnet (18, 22).

Kilder til D-vitamin er dels kosten (æg, mælk og fede fisk), men i særdeleshed sollyset (UV-B-stråler), der bevirker en syntese af D-vitaminforstadiet cholecalciferol (D_3) ud fra kolesterol, hvorved resten af behovet søges dækket (hos danskere typisk 80-100 %). D_2 (vegetabilsk) og D_3 omdannes i leveren til 25-OHD-vitamin. I nyrerne og i targetorganerne (tarm, muskler og knogler) omdannes 25-OHD-vitamin til den aktive metabolit 1,25-(OH) $_2$ -D-vitamin. Syntesekapaciteten af D_3 i huden er stor, hvorfor "normal dansk livsførelse" ikke indebærer nogen risiko for D-vitaminmangel (6, 29).

25-OHD-vitamin udgør kroppens D-vitamindepot, hvorfor D-vitaminstatus vurderes ud fra måling af cirkulerende s-25-OHD-vitamin.

Definitioner

Normalt D-vitaminiveau:	s-25-OHD [50-250 nmol/l]
Let D-vitaminmangel:	s-25-OHD [25-50 nmol/l]
Moderat D-vitaminmangel:	s-25-OHD [10-25 nmol/l]
Svær D-vitaminmangel:	s-25-OHD < 10 nmol/l
Sekundær hyperparathyreoidisme:	↑ PTH (> 7,6 pmol/l) sekundært til D-vitaminmangel
Hypovitaminosis D-myopati:	primære symptombillede ved D-vitaminmangel (smerter, kraftnedsættelse, kramper)
Hypovitaminosis D-osteopati:	↑ BASP (> 270 U/l) pga knoglenedbrydning (risiko for patologiske frakturer)
Hypovitaminosis D-osteomalaci:	histologisk diagnose for knogleforandringerne.

En let hypocalcæmi kan være tilstede tidligt.

Forekomst

Efter man erkendte D-vitamins betydning for knoglemineraliseringen, har vi i et halvt århundrede næsten ikke kendt til rachitis eller osteomalaci. I 1960'erne så man dog atter begge dele blandt asiatiske indvandrere i UK. At problemet nu også er betydende i Danmark viser Gellerupundersøgelsen fra 1996-97 (6).

Problemet omfang blandt indvandrere er her belyst, dels så man på D-vitaminstatus hos tilslørede versus ikke-tilslørede arabere og etniske danskere, dels forsøgte man gennem kost-analyser at lave et estimat over hvor stort et dagligt indtag af D-vitamin, der er nødvendigt for at opretholde normal D-vitaminstatus hos folk med lav sollyksponering.

Undersøgelsens konklusioner var, at D-vitaminmangel er udbredt blandt individer med begrænset sollyksponering. Således havde langt størstedelen af tilslørede arabiske kvinder D-vitaminmangel (96 % havde s-25-OHDvitamin < 20 nmol/l, 85% < 10 nmol/l), og s-25-OHDvitamin var i gennemsnit 7,1 nmol/l mod 47,1 nmol/l hos danske kvinder. S-PTH var gennemsnitligt næsten 6 x højere end de danske kvinders, som tegn på sekundær hyperparathyreoidisme og BASP dobbelt så høj som de danske kontrollers, som tegn på osteopati.

	Tilslørede arabere	Ikke-tilslørede arabere	Tilslørede danske kvinder	Danske kontroller
s-25-OHD <20nmol/l	96 %	89 %	60 %	9 %
s-25-OHD <10nmol/l	85 %	40 %	20 %	0 %
PTH (1,3-7,6 pmol/l)	15,6	11,8	5,7	2,7
BASP (80-270 U/l)	247,6	181,4	186,9	146,9

Ovenstående viser, at arabiske kvinder i udbredt grad har D-vitaminmangel, selv når de ikke er tilslørede. Dette kan skyldes, at de stadig er relativt mere "påklædte" end etnisk danske kvinder. Samtidig har flere undersøgelser (2,16) vist, at mængden af soleksposition ved kraftig hudpigmentering skal være op til 6 gange højere for at opnå samme cutane D-vitaminproduktion.

Kost-analysen viste, at der var stor forskel på kvindernes indtag af D-vitamin:

	Arabiske kvinder	Danske muslimer	Danske kontroller
D-vitamin i kosten (µg)	1,04	2,28	2,25
D-vitamin-tilskud (µg)	0	11,25	5,24
Tot. peroralt D-vit (µg)	1,04	13,53	7,49

Som det ses, får de danske muslimske kvinder relativt meget D-vitamin via kosten (13,53 µg sv.t. knap 600 IU dgl), men ikke nok til at holde dem over grænsen for D-vitaminmangel. Det konkluderes derfor, at den anbefalede profylaktiske daglige dosis D-vitamin til sollysdepriverede kvinder bør være højere end 600 IU, og forfatteren foreslår, i overensstemmelse med internationale rekommandationer 800-1.000 IU (11, 25, 26). Herudover fandt man i kostundersøgelsen ud af, at de arabiske kvinders indtag af kalk i kosten lå langt under de danske kvinders, og under det anbefalede daglige indtag. D-vitamin-tilskuddet bør derfor suppleres med et kalcium tilskud, dette er ifølge stadig gældende rekommandationer 1200-1500 mg/dag.

Referenceinterval

Gennem de sidste år har der været stor variation i det formodede normalområde for s-25-OHD vitamin, hvor de tidlige niveauer > 20nmol/l definerede gruppen uden subjektive D-vitamin mangelsymptomer. Senere er nedre normalområde hævet op over den grænse, hvor sekundær hyperparathyreoidisme kun sjældent ses. I dette årtusinde har erkendelsen af yderligere D-vitamineffekter (5, 26) gjort at normalområdet oftest sættes til 50 –250 nmol/l, ud fra disse værdier vil også en betydende del af kvinder af dansk herkomst og med nu-dansk levevis falde i gruppen med D-vitaminmangel.

Risikofaktorer

Forekomsten af D-vitaminmangel er således afhængig af såvel kulturelle faktorer (påklædnings-, soldyrknings- og kostvaner og medicinindtag), som geografiske faktorer (sollys-mængden) og racemæssige faktorer (hudpigmentering). Rent talmæssigt udgør tilflyttere fra andre kulturer (specielt fra Nære Orient, Asien og Somalia) den største gruppe pga sammenfald af risikofaktorer:

- Mindre tradition for "soldyrkelse"
- Tilsløring
- Kortere sæson for UV-B-stråling på højere breddegrader (i DK fra april-okt.)
- Mørkere pigmentering udgør et naturligt UV-B-filter

- Kosten fattigere på D-vitamin

Derudover er følgende tilstande risikofaktorer for udvikling af D-vitaminmangel:

- alkoholisme,
- lever- eller nyresvigt,
- Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, tarm- og ventrikelresektioner
- behandling med visse farmaka (carbamazepin, barbiturater, fenytoin, kolestyraminer, paraffinolie, orlistat eller heparin.
- multiple graviditeter og langvarige ammeperioder

Sikkerhed

Høje doser Vitamin-D er teratogent i dyreforsøg. Hos mennesker mangler der evidens for dette. Høje doser (100.000 IU dgl.) gennem hele graviditeten givet som behandling for hypoparathyreoidisme gav ingen føtale anomalier (1). Den tidligere mistanke om sammenhæng mellem højdosis D-vitamin behandling i graviditet og forekomsten af supravulvulær aortastenose hos barnet afvises i ny gennemgang af litteraturen (12). D-vitamins potentielle toksicitet har ikke kunnet vises ved doser < 10.000 IU dgl. til personer uden konkurrerende lidelser.

For at opdage de enkelte tilfælde af primær og tertiær hyperparathyroidisme, bør behandling ledsages af blodprøvekontrol, til steady-state.

Specielt forsigtighed bør udvises ved behandling af pt. med kendt TB, sarcoidose og lymfomer.

Referencer

Vi har i vid udstrækning lagt en enkelt dansk undersøgelse og deraf afledte artikler til grund for vore anbefalinger, pga geografiske faktorer specifikke for DK – men konklusionerne er helt i tråd med udenlandske undersøgelser (9, 10, 23).

Der mangler undersøgelser på verdensplan for at klarlægge størrelsen af det optimale D-vitamin tilskud hos gravide og ammende kvinder (12). En dansk arbejdsgruppe har for nylig pointeret, at der ikke findes publicerede danske undersøgelser af gravide og ammende kvinders D-vitaminstatus (29).

Reference List

1. Briggs. Drugs of pregnancy and lactation. 2004.
Ref Type: Generic
2. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet 1982;1(8263):74-6.
3. Glerup h. D-vitamin: gamle paradokser og nye perspektiver. 5-1-2004.
Ref Type: Generic
4. Glerup H, Eriksen EF. [Vitamin D deficiency. Easy to diagnose, often overlooked]. Ugeskr.Laeger 1999;161(17):2515-21.
5. Glerup H. [Vitamin D deficiency among immigrants]. Ugeskr.Laeger 2000;162(46):6196-9.
6. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J.Intern.Med. 2000;247(2):260-8.
7. Glerup, H. Vitamin D-mangel hos invandrere. 13-11-2000.
Ref Type: Generic

8. Glerup, H. Vitamin D-mangel hos indvandrere. Månedsskrift for praktisk lægegering 82, 75-87. 1-1-2004. Denmark, Fonden for tidsskrift for praktisk lægegering.
Ref Type: Generic
9. Goswami R, Gupta N, Goswami D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. *Am.J.Clin.Nutr.* 2000;72(2):472-5.
10. Grover SR, Morley R. Vitamin D deficiency in veiled or dark-skinned pregnant women. *Med.J.Aust.* 2001;175(5):251-2.
11. Heaney RP. Lessons for nutritional science from vitamin D. *Am.J.Clin.Nutr.* 1999;69(5):825-6.
12. Hollis BC and Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am.J.Clin.Nutr.* 2004;79(5) 717-726.
13. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, Adams JS. Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2000;85(10):3541-3.
14. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351(9105):805-6.
15. Mason RS, Diamond TH. Vitamin D deficiency and multicultural Australia. *Med.J.Aust.* 2001;175(5):236-7.
16. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch.Dermatol.* 1991;127(4):536-8.
17. Mosekilde, L. D-vitaminmangel og osteomalaci hos indvandrere. *Klinisk Info, Lægekredsföreningen og Århus Amt* , 1-2. 1-2-2002. *Lægekredsföreningen og Århus Amt.* Rubak, J. M.
Ref Type: Generic
18. Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB. Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *BMJ* 1999;318(7175):39-40.
19. Nielsen EH. [D-vitamin and vitamin D deficiency among Asian immigrants]. *Ugeskr.Laeger* 1998;160(2):162-5.
20. Nozza JM, Rodda CP. Vitamin D deficiency in mothers of infants with rickets. *Med.J.Aust.* 2001;175(5):253-5.
21. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am.J.Clin.Nutr.* 2001;74(2):206-10.
22. Park W, Paust H, Kaufmann HJ, Offermann G. Osteomalacia of the mother--rickets of the newborn. *Eur.J.Pediatr.* 1987;146(3):292-3.
23. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ.* 2002;166(12):1517-24.
24. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am.J.Clin.Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1317S-24S.

25. Utiger RD. The need for more vitamin D. N.Engl.J.Med. 1998;338(12):828-9.
26. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am.J.Clin.Nutr. 1999;69(5):842-56.
27. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am.J.Clin.Nutr. 2001;73(2):288-94.
28. Vieth R, Fraser D. Vitamin D insufficiency: no recommended dietary allowance exists for this nutrient. CMAJ. 2002;166(12):1541-2.
29. D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres. Statusrapport. Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning. juli 2004.
www.dfvf.dk
30. Calciumoversigt 2003 Mortensen LS.
Calcium og d-vitamin præparatoversigt
www.osteoporose-f.dk/information/aabenartikel.asp?nr=29

Post scriptum: D-vitamin gruppen besluttede i januar 2006 at man ikke ønskede at præparatvalg udelukkende var forslag, og at man lagde det ud til de enkelte afdelinger at vælge blandt de mange muligheder der findes i vitamin og kost tilskudsmarkedet.