

Forskningstræningskursus

Hold 005

Titel: Hvad er evidensen for indtagelse af vitamin D-tilskud

Udarbejdet af Læge Christian Kjær Ravens, vinter 2008/9

Afleveringsdag 30. jan 2009

Vejleder: John Larsen

Indhold

Protokol	3
Indledning	4
Baggrund	5
Bestemmelse af mængden af vit D	6
Resumé af viden om vit D tilskud, 2004	6
Metode	6
Kriterier for vurdering af studier	7
Resultater	7
Sammenfatning af resultater.....	10
Diskussion	12
Konklusion	18
Referencer	19

Protokol

1. De senere år er emnet d-vitamin tilskud blevet særdeles "hot" inden for intern medicin, osteoporoseforebyggelse og ortopædkirurgiske selskaber pga. det store potentiale, der ligger i forebyggelse. Behandlingen er billig og relativt ukompliceret hvad angår bivirkninger. Der er endvidere en udfordring af ukendt omfang hvad angår den nylige migration fra 3. Verdenslande, hvorfra især kvinder med tildækning af huden udgør et fokusområde.
2. Hypotese I: Det anbefales i Danmark, Skandinavien og Vesten generelt kvinder i livets efterår samt indvandrerkvinder at supplere kosten med vitamin D og evt. calcium, for at undgå en række sygdomme og mangeltilstande. Findes der dokumenteret effekt for de nævnte grupper?
3. Hypotese II: Der findes indikation for at tillægge kosten et fast tilskud af d-vitamin for store grupper af raske i befolkningen. Denne mængde er som anført i indledningen 10mikrg/dag og for nogle 20mikrg/dag.
4. Metode: En litteraturgennemgang baseret på pubmed-søgninger af RCT's, metanalyser etc. Evidensen vurderes ud fra skematisk gennemgang af de enkelte artikler. Såfremt der findes evidens for arbejdshypotesen vil jeg søge at opstille rekommandationer.
5. Materialer: Litteraturstudium.
6. Tidsplan: Tidsterminer udstukket i forbindelse med kursus "Forskningstræning", hold 005.
7. Vejleder: John Larsen

Hvad er evidensen for indtagelse af vitamin D-tilskud?

Indledning

I almen praksis møder vi forskellige patientgrupper, hvoraf mange indtil for få år siden ikke blev betragtet som sådan, men patienterne var enkeltindivider, der kunne komme til at fejle noget som alle andre; kunne få en lungebetændelse, en forstuvet fod eller en hjerte-karlidelse. Sådan er det ikke mere.

Nu deles patienterne ind i grupper; ældre med deres tendens til at udvikle depressioner, apoplexier, overvægtige med tilsvarende tendens til sukkersyge, hjertekarsygdom, for slet ikke at tale om rygerne. Som noget nyt betragtes alle indvandrerkvinder som havende vit D-mangel, der skal behandles. Når man deler patienterne op i disse forskellige grupper, og man kunne nævne mange flere, fordrer det, at man er i stand til at begrunde formålet hermed. Hvad er de mulige konsekvenser af en eventuel abnormitet, og findes der en mulig behandling som mht. risiko for bivirkninger og pris står i et rimeligt forhold til effekten af livslang behandling. Det har man i mange sammenhænge kunnet påvise for de store livsstilssygdomme. Det har været mit ønske med denne opgave at forsøge at undersøge om det også er tilfældet for de generelle udmeldinger om vit D.

I Sundhedsstyrelsens pjece til etniske danskere med mørk eller tildækket hud lyder de generelle råd om vit D tilskud: Spædbørn: 10 mikrg vit D om dagen som dråber; børn, voksne (mænd og kvinder), gravide og ammende 10 mikrg som tablet vit D om dagen. Dette livslangt. Sundhedsstyrelsen har udgivet en tilsvarende pjece til ældre borgere: Over 65 år: 10mikrg vit D om dagen (400 IE). Hvis mælkeprodukter ikke indtages, da kombineret med kalciumtilskud på 500-1000 mg. Plejehjemsbeboere: 20 mikrg vit D om dagen (800 IE) kombineret med et kalciumtilskud på 800-1000mg, selvom man drikker mælk eller spiser mælkeprodukter. Dertil kommer tillige anbefalinger om vit D/Ca tilskud til mindre grupper (subgrupper) som gravide, patienter med et større behov for glykokortikoider.

Jeg vil gerne bidrage med at finde den evidens der findes for anbefalinger til raske personer.

Baggrund

Vit D indgår i en kompleks del af kroppens stofskifte med en del, der bliver optaget via kosten og en del der fremstilles i leveren og nyrerne for at blive omdannet i huden til det aktive stof, der har virkning i knoglernes specifikke stofskifte. Dertil kommer en række andre funktioner, der indtil for nyligt var ukendt.

Det biologisk aktive vitamin kaldes 1,25(OH)₂-D₃, calcitriol. Det stof der indtages med kosten hedder cholecalciferol-D₃, 25(OH)-D₃. I kosten findes det hovedsageligt i madvarer baseret på fede fisk. Hovedparten af den nødvendige vit D dannes i kroppen. Den findes imidlertid også som tabletformulering. Forebyggelse af vit D mangel hos syge og børn har i mange år fundet sted med dråbeformulering med ergocalciferol, også kaldet vitamin-D₂. Vit D indtaget i fødevarer eller som tilskud kaldes under ét calciferol.

Grundskelettet i vit D er kolesterol-derivater, der syntetiseres i leveren. Der sker en omlægning af kolesterol-molekylet i huden under påvirkning af UV-bestråling til 25(OH)D₃. vit D og dens metabolitter er lipidopløselige og deponeres i kroppens fedtvæv. De transporteres rundt i kroppen af vit D bindende protein, DBP. (1)

I nyrerne sker en filtrering og derefter hydroxylering i tubuluscellerne til det biologisk aktive 1,25(OH)₂-D₃. Vitamin-D-receptoren (VDR), der er af steroid/thyroid-familien, er en kernereceptor. Aktivering af denne regulerer transkriptionen af transportproteiner i cellekernerne. VDR er fundet i en række væv i den humane organisme; herunder knogler, CNS, hud, testes/ovarier, prostata og hjerte.

Mest velundersøgt er den komplicerede mekanisme for knoglernes modellering og remodellering, hvor vit D og calcium sammen med parathyreoidin indgår i et indviklet sammenspil. Viden om effekt på immunsystemet indikerer fremning af immunsystemets processer. Ved mangel på vit D er evnen til at modstå infektioner som influenza og tuberculose således ringere og lungebetændelser kan lettere opstå. (2)

Vit D påvirker givetvis kroppens metabolisme på en lang række måder som endnu er ukendte eller dårligt belyste.

Det har i mange år været anset for at være veldokumenteret at en mangeltilstand hos børn fører til raktis, for ringe calcificering af knoglerne, førende til brud og fejlstillede led. Samme tilstand i den udvoksede knogler, hos den voksne, kaldes osteomalaci.

Mange steder i verden tilsætter man vit D til fødemidler for at forebygge mangeltilstande, hvilket gør det vanskeligt at lave kontrollerede forsøg med vit D og calcium-tilskud. Man anser det for muligt at tilsætte vit D til fødevarer så man kan øge serumkoncentrationen hos langt de fleste og formodentlig næsten fjerne vit D mangel hos mennesker, men dette ville betyde at man ville overskride grænseværdien for børn. Derfor regnes en kombination af kosttilskud og farmakologisk administration som mest realistisk.

For at øge vit D indholdet i kroppen (koncentrationen af 25(OH)D) har det været diskuteret, hvorvidt det ville være mest effektivt at administrere dagligt eller man kunne forlænge intervallerne mellem indtag. Et studium konkluderer at administrationen af alkoholopløst stof givet som væske tilsat et glas saft kan gives lige godt på daglig, ugentlig og månedlig basis. (7)

Dette modsiges af et andet studium som kommer frem til at daglige administrationer mest effektivt. (20)

Bestemmelse af mængden af vit D

Blot det at analysere blodets indhold af vit D er man først nu ved at få standardiseret. Man har i forskellige laboratorier brugt forskellige assays til bestemmelsen, og således har der været signifikante interlaboratorielle forskelle. Der er konsensus om at kvantitere mængden af 25(OH)-D₃ i plasma eller serum. Nogle assays har haft vanskeligt ved at diskriminere mellem forskellige metabolitter, herunder 3-epi-25(OH)D, der findes i betydelige mængder hos børn. (3) I DK anvendes referenceintervallet 50-160 nmol/l. Individuer med værdier mellem 25 og 50 nmol/l har vitamin-D insufficiens, individer med værdier mellem 12,5 og 25 nmol/l har moderat deficiens og individer med mindre end 12,5 nmol/l har alvorlig mangeltilstand. Disse værdier svarer til omregnet i massekoncentrationer: referenceinterval 19,2ng/ml – 61,4ng/ml. Grænsen for alvorlig mangeltilstand er 4,8ng/ml. 1 IU vit D (cholecalciferol) svarer til 0,025mikrg.

Resumé af viden om vit D tilskud, 2004

For at forebygge fald og frakturer blandt svage ældre på plejehjem eller institutioner er der god dokumentation for generelt tilskud med 20 mikrg (800 IE) vit D i kombination med 1000-1200 mg Ca. Dette vil øge serumkoncentrationen af vit D, undertrykke plasma PTH, reducere knogleomsætningen, forbedre muskelkraft, mindske tendensen til at falde, forbedre knoglestyrke og forhindre frakturer. Det anses at være en veletableret sammenhæng at kronisk vit D mangel kan medføre osteoporose senere i livet. At substituere vit D bygger på den antagelse at der findes en mangelsituation. At bestemme koncentrationen (herunder optimum koncentrationen) af 25(OH)D hos det enkelte individ indebærer hensyntagen til en række enkeltfaktorer: race, vægt, hjemstavn, målemetode, årstid, og mange flere. (47)

Svær vit D mangel kan give sekundær hyperparathyroidisme. Vit D mangel kan defineres ud fra den koncentration hvor serum-PTH stiger og balancen for knogleremodellering skifter til katabolisme. Vit D status kan variere alt efter breddegrad på kloden, klimaforhold, livsstil, tøj vaner, diæt, kostens naturlige indhold af vit D. (47)

Metode

Det søges ud fra anerkendte kriterier for validitet af forskning at vurdere en mængde forskningsresultater. Udgangspunkt er pubmed-søgning med søgeordene "vitamin d AND supplementation". For at få relevant og aktuel viden sættes tidslimit til 1.1.2003, medtager humane studier, sprog: engelsk, fransk og tysk, typer af publicering: Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Clinical Conference, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, Controlled Clinical Trial, Evaluation Studies, Guideline, Multicenter Study. Aldersmæssigt og kønsmæssigt limiteres til voksne kvinder. Reviews udelades i den systematiske gennemgang, men benyttes til at perspektivere og evaluere.

Kriterier for vurdering af studier

- anvende begreberne DOE (disease-oriented evidence) og POEM (patient-oriented evidence that matters). Indimellem følges disse ad, men der findes ikke altid overensstemmelse mellem laboratoriefund og implikationer for patienten. POEM repræsenterer den viden som kan omsættes i øget livskvalitet, flere leveår, evt. fastholdelse af sundhed. DOE er viden som ikke nødvendigvis er nyttig for patienten.(4)
- prioritere meta-analyser, RCT (randomized controlled trials), kliniske kohorte studier, samt case-kontrol studier. (4)
- I hvert enkelt tilfælde vurdere styrken af studiet med angivelse af niveau A, B eller C. (A: Det stærkest mulige design, RCT som metaanalyse, høj-kvalitets RCT med veldefinerede og signifikante endepunkter; B: det veltilrettelagte non-randomiserede kliniske studium med underbyggede konklusioner; C: konsensus eller expertvurderinger, f.eks. udtalelse fra board meetings eller lignende. (4)
- skematisk opstilling af udvalgte artikler med angivelse af endepunkter; reduktion af frakturrisiko, øgning i BMD, evt. surrogatmål.
- Der foreligger ikke nogen vurdering af de enkelte studiers kvalitet, dog gøres der hvor det skønnes nødvendigt indsigelser herom.

Resultater

Ved søgningen fremkom 155 publikationer med abstracts. Af disse har jeg medtaget studier, der belyser emnet og udeladt studier, der beskæftiger sig med subgrupper; studier, der undersøger osteoporosemidler, et studium, der udelukkende beskæftigede sig med calcium osv. Nogle studier indgår i kommentaren til undersøgelsen i teksten. I undersøgelser som denne opgave repræsenterer, er det fristende at undersøge enkelte sygdomme/tilstande, men når man anbefaler en daglig medicinsk behandling til store ellers raske grupper af mennesker må man rent principielt forholde sig til en relativ mangeltilstand og undersøge den, i dette tilfælde mangel på vit D, og ikke tage udgangspunkt i f.eks. manifest osteoporose. Det betyder naturligvis ikke at man ikke kan undersøge en gavnlig effekt på osteoporotiske patienter, men det vil være en subgruppeundersøgelse, der ikke nødvendigvis kan ekstrapoleres til en given population.

Jeg har dog gjort en undtagelse og medtaget en undersøgelse af osteoporotiske kvinder, der søger at udrede årsager til vit D mangel.

At der findes en tæt sammenhæng mellem vit D og calcium afspejler sig i de forskellige studier, og det har givetvis resulteret i vanskelige overvejelser af studiedesigns for at forsøge at adskille to faktorer. Fokus i denne undersøgelse vil være på vit D. Jeg har brugt 39 af de 155 artikler skematisk eller i diskussion.

studie	type	antal, N	intervention	endepunkt	konklusion	styrke
Raske personer						
Womens' Health Initiative: Fysisk formåen Brunner RL et al. (6)	RCT, pooled data, dobbelt-blindet, placebokontrolleret	33,067 kvinder, alder 50-79, 40 US-stater	1) Ca/vit D (1000mg/400IE) 2) placebo	En række forskellige surrogatmål for fysisk formåen bedømt ved systematisk udspørgen	Ingen signifikant effekt af Ca/vit D tilskud	A POEM
Stressfrakturer hos kvindelige rekrutter Lappe J et al. (10)	RCT, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret	5201 deltagere, alder 17-35 (gennemsnit 19) Rekrutter til US army	1) Ca/vit D (2000mg/800IU) 2) placebo	Forekomsten af stressfrakturer	Reduktion på 20%	A POEM
Undersøgelse af ældre kvinder med vit D mangel Zhu K et al. (11), Prince RL (12)	RCT, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret	302 Alder 70-90 Kendt med solesponering	1) Ca-citrat/vit D2 (1g/1000IU) 2) Ca-citrat uden vit D2	Ændring af BMD Ændring af faldtendens	Øgning af BMD med vit D-tilskud 0,5% I løbet af vinteren forventet reduktion af antal fald med 1 fald	A DOE/POEM
Forebyggelse af alle frakturer med depot D2. Lyons RA et al. (22)	RCT, dobbelt-blindet, placebokontrolleret, 3-årigt design	3,440 personer (2,624 kvinder, 816 mænd) Alder 62-107 gennemsnit 84	1) 2,5 mg vit D2 (ergocalciferol) tabletter (100000 IU) hver 4. måned 2) placebo	Ændring af frakturincidensen Ændring af mortalitet	Ingen signifikant forskel på interventionsgruppen og kontrolgruppen. Mortalitet totalt 55% i observationsperioden, ingen signifikant forskel i de 2 grupper.	A POEM
Womens' Health Initiative: Cardiovasculære events. Hsia L et al. (24)	RCT, pooled data, dobbelt-blindet, placebokontrolleret, 7 årigt design	36,282 postmenopausale kvinder, 40 kliniske centre Alder 50 til 79 år	1) Ca/vit D (1000mg/400IE) 2) placebo	Ændring af forekomst af cardiovaskulære events som følge af intervention, AMI og apoplexi	I calcium/vit D gruppen 499 og i placebo gruppen fik 475 AMI eller fatal koronar sygdom i calcium/vit D gruppen 362 og i placebo gruppen fik 377 apoplexi Ikke signifikant forskel	A POEM
Undersøgelse af chilenske ældres faldtendens, BMD Bunout D et al. (28)	RCT, dobbeltblindet-design, ingen placebogruppe. 9 mdr design.	96 raske i alderen 72-80 år. 86 kvinder.	1) træning, 800mg Ca og 400IU vit d 2) træning, 800mg Ca 3) kontrol (-træning), 800mg Ca og 400IU vit D 4) kontrol, 800mg Ca	Ændring af faldhyppighed, kropssvøj, BDI (lårbenshalsen), muskelstyrke af hænder og quadriceps	Der fandtes ikke signifikant ændring af faldhyppighed i de 4 interventionsgrupper, ej heller signifikant ændring af BMD, muskelstyrken øgedes i træningsgruppen og igangsætningshastighed og kropssvøj bedredes i vit d-gruppen	B POEM
Udtræk fra kohorteundersøgelsen Study of osteoporotic fractures, SOF. Undersøgelse af faldtendens ift vit D tilskud Faulkner KA et al. (29)	Case-kontrol studium, observation	9526 fra oprindelig kohorte bestående af 9704 tilfældigt udvalgte caucasiske kvinder etableret 1986 i 4 større US metropoler med tilskud af 662 sorte kvinder (ved start 65 år eller ældre) 389 i kontrolgruppe udvalgt randomiseret	1) 44,9% af alle i kohorten rapporterede tilskud på vit D >400 IU/uge 2) 55,1% af alle intet vit D tilskud eller < 400IU. 3) kontrolgruppe med registrering af neuromuskulære parametre som funktion af serum cholecalciferol	Registrering af forskel i faldtendens Registrering af en række surrogatmål for neuromuskulær funktion	Ikke forskel i faldtendens, dog fandtes i gruppen af non-vit D tilskud en faldrate på 456 fald /1000 leveår mod 519 blandt kvinder med aktuelt vit D tilskud. De som havde et naturligt højt vit D niveau (3. og 4. kvadrantil) havde i en multivariat analyse en risiko 27% lavere end gruppen af kvinder med lavere (1. og 2. kvadrantil). Ingen effekt på neuromuskulær funktion af vit D tilskud.	B POEM

studie	type	antal, N	intervention	endepunkt	konklusion	styrke
Multicenterundersøgelse af vit D tilskud hver 3. md. Law M et al. (30)	RCT, poolede data, ingen placebo-gruppe, kontrolgruppe, median varighed af opfølgning 10 mdr (7-14)	3717 beboere på 118 forskellige plejehjem i Storbritannien. Alder > 60 år. Gennemsnitlig 85 år og 76% kvinder. Ekskluderede: Ca/vit D tilskud, kendt malign sygdom.	1) 1762 fik 2,5mg ergocalciferol som tablet hver 3 md. Svarende til 1100IU/dag. 2) 1955 kontrolgruppe (passiv)	Registrering af fald Fra en lille testgruppe indsamling af blodprøve til måling af serum vit D.	Ingen signifikant effekt af vit D tilskud. Der kunne erkendes en signifikant stigning i serum 25(OH)D.	B POEM
Undersøgelse af vit D's betydning for inflammation ved kronisk hjertesvigt (IL-10) Schleithoff SS et al. (31)	RCT, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, follow up 15 mdr, behandling i 9 mdr.	102 mænd og 21 kvinder	1) 61 ptt i interventionsgruppen med 50mikrg vit D og 500mg Ca 2) 62 ptt i kontrolgruppen, fik placebo og 500mg Ca	Primære endepunkt mortalitet Sekundære endepunkt venstre ventrikelfunktion Tertiære endepunkt bestemmelse af blodparametre, herunder cytokinanalyse	Ingen signifikant forskel på mortalitet eller venstre ventrikelfunktion. Man iagttog en stigning i IL-10 niveauet på 43% i interventionsgruppen	A POEM DOE
Bestemmelse af postural svajen's betydning for faldtendens Bischoff-Ferrari et al. (32)	RCT, dobbelt-blindet, 3-mdrs follow up	64 institutionsbeboere, alder 65-97	1) 33 fik 1200mg Ca, 800IU vitD 2) 31 fik 1200mg Ca	At finde ud af om svajen kan prediktere fald, målt ved gyrometri Ændring af faldincidens	Man så en umiddelbar sammenhæng mellem svajen og faldtendens. Der fandtes en reduktion af svajen i Ca/vit D-gruppen og en reduktion af faldincidens med 60%	A POEM
Undersøgelse af sorte kvinders knogleomsætning som følge af vit D tilskud Aloia JF et al. (16)	RCT, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, follow up 3 år	208 raske sorte postmenopausale kvinder, alder 50-75 år.	1) 800IU vit D + Ca (mængde tilpasset så dagligt indtag 1200-1500mg), vit D øget til 2000IU efter 2 år. 2) placebo + Ca(mængde tilpasset så dagligt indtag 1200-1500mg)	Ved måling af BMD hver 6. md at påvise en effekt af vit D tilskud.	Efter 1 års tilskud fandtes i begge grupper en øgning af BDI, en effekt der blev afløst af reduktion de efterfølgende år.	A DOE
Undersøgelse af effekt påBMD hos italienske peri- og postmenopausale kvinder Daniele ND et al. (37)	RCT, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, follow up 30 mdr	120 raske peri- og postmenopausale italienske kvinder, alder 45-55 år	1) 500mg Ca og 200IU vit D 2) placebo	Ændring i BMD	Interventionsgruppe BDI 1,101; 1,111; 1,111 (baseline; 15 mdr; 30mdr) Placebogruppe BDI 1,102; 1,098; 1,098 (baseline; 15 mdr; 30mdr) Signifikant forskellige (p<0,005)	B DOE
Undersøgelse af effekt af 100000 IU oral ergocalciferol hver 4. måned på frakturrisiko og mortalitet Trivedi DP et al.(44)	RCT, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, follow up 5 år	2686 personer (2037 mænd og 649 kvinder), alder 65-85 år, ikke-institutionaliseret, rekrutteret fra det britiske lægeregister fra praktiserende lægers registre i Suffolk.	1) 100 000 IU oral vit D hver 4. måned i 5 år 2) placebo	Frakturrisiko og mortalitet af enhver årsag.	I interventionsgruppen fandtes en øgning af 5 års overlevelsen med 2% (84% vs. 82%) I interventionsgruppen fandtes en reduktion af risikoen for fraktur fra 12% til 9,5%	A POEM

Osteoporose (erkendt)						
Identifikation af risikofaktorer for udvikling af vit D mangel Rizzoli R et al. (26)	Tværsnitsundersøgelse	2589 postmenopausale kvinder med erkendt osteoporose fra 18 forskellige lande, dog flest på den nordlige halvkugle, ækvatorielle egne såvel som tempererede og arktiske egne, I-lande og U-lande	Registrering af medicinering (alle typer), vægt og højde (BMI), nuværende og tidligere sygehistorie, solexponering, geografisk lokalitet (breddegrad), madvaner, blodprøve til bestemmelse af s-vit D og PTH	Statistisk analyse af confounderes betydning for risiko for at s-vit D var > eller < 75nM	1) breddegrad >23 2) asiatisk race 3) vit D supplement <400IU 4) BMI >30	B DOE
Cancer (raske)						
Forebyggelse af cancer Lappe JM et al. (21)	RCT, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, 4 årigt design.	1179 postmenopausale kaukasiske kvinder > 55 år. Raske. Samfund: landområde. (Nebraska)	1) placebo 2) calciumcitrat (1400 mg Ca/dag) eller calcium carbonat (1500 mg Ca/dag) og vit D (placebo) 3) calcium og vit D med calcium som ovenfor + 1100 IU (27mg) vit D	Primære endemål BMD sekundært endemål cancer incidens .	Kaplan-Meier plot: Ca grp og Ca/vit D grp følges første år, derefter adskillelse. RR for at udvikle nonskin cancer 0,402 (Ca/vit D mod placebo) og 0,532 (Ca mod placebo)	A POEM

Sammenfatning af resultater

Migration/etnicitet.

Der findes ingen studier der undersøger migranternes effekt af vit D tilskud (eller calcium) på deres sundhedstilstand i den limittede periode (2003-08), ej heller de foregående 3 år (fra 2000-) findes publiceret materiale.

Forebyggelse af fald (svajetendens).

5 studier omhandler dette. Zhu/Prince, en australsk gruppe finder at vit D mod placebo reducerer faldraten med 1 fald om vinteren. Den chilenske Bunout-gruppe finder ingen forskel i et studie med Ca/vit D mod Ca/- (+/- træning). Man ser dog i Ca/vit D (+/- træning)-armen en mindre svajetendens og øget muskelstyrke.

Bischoff-Ferrari finder i studiet både en sammenhæng mellem svajetendens og fald. I behandlingsarmen med Ca/vit D (vs. Ca/-) findes både mindre svajetendens og en RR for fald på 0,60.

Det refererede studie af Law et al., som er et stort anlagt multicenterstudie, finder ingen effekt af vit D tilskud. Det sidste studie, Faulkner, finder heller ikke effekt af vit D tilskud alene. Studiet er baseret på en kohorte etableret til undersøgelse af osteoporoseforekomst, men personerne er ikke syge. Det finder at personer med et fast vit D tilskud har større faldincidens. Der findes ingen positiv effekt af vit D tilskud. Derimod findes at den del af kohorten der har et naturligt højt niveau af 25(OH)D har en 27% reduktion af faldincidens.

Forebyggelse af frakturer.

Der findes 2 studier afbildet i skemaet, Lyons og Trivedi, der undersøger det samme, men giver 2 forskellige resultater. Begge undersøger de ren vit D tilskud, men førstnævnte finder ingen forskel, hverken på frakturrisiko eller mortalitet. Trivedis undersøgelse af pensionerede læger og personer fra lægeregistret finder en reduktion i faldrisiko på op mod 1/3, men ingen ændring af mortalitet. Der findes et tredje arbejde, der berøres nedenfor, Bischoff-Ferrari, der viser en reduktion af frakturrisiko ved kombination af Ca/vit D, ikke af vit D alene.

Påvirkning af *Bone Mass Density, BMD*.

Medtaget 4(5) studier der konkluderer forskelligt. Der findes få andre studier, der ikke er medtaget, men disse skønnes ikke at ville ikke bidrage til klarhed. Et studie påviser en blivende øgning af BMD med 0,5% for Ca/vitD mod placebo (Zhu/Prince). Et andet en effekt af Ca/vit D i kombination mod placebo (Daniele). De to øvrige studier (Bunout og Aloia) forsøger at adskille virkningen af vit D og Ca og finder ingen forskel.

Bedring af neuromuskulær funktion.

Faulkner-studiet baseret på kohorte til at undersøge udviklingen af osteoporose (SOF) som anført ovenfor fandt ikke effekt af hverken vit D tilskud eller højere 25(OH)D-værdier.

Forebyggelse af cancer.

Der er publiceret en artikel der omhandler mulig forebyggende effekt på udviklingen af cancer. Her findes en RR på 0,4 for Ca/vit D mod placebo og 0,53 for Ca mod placebo for udviklingen af non-skin cancer. Lappe JM et al.

Forebyggelse af stress-frakturer hos yngre kvinder.

Samme forfatter står bag den ene artikel, der omhandler raske og sunde yngre kvinder. Det drejer sig om kvinder der søger optagelse i US Army. Man finder reduktion af forekomsten af stressfrakturer med 20% ved tilskud af Ca/vit D i kombination.

Forebyggelse af kardiovaskulære events.

Der fandtes et studie, der ikke kunne påvise forskel på Ca/vit D og placebo grupperne.

Påvisning af cytokin ændring (IL-10).

Et publiceret studie peger på en betydelig øgning af IL-10 niveau i Ca/vit D armen (kontrolgruppe Ca/-). DOE-studie; der kunne ikke påvises nogen klinisk effekt heraf.

Diskussion

Migration/etnicitet.

Et af dette arbejdes formål er at finde dokumentation for at anbefale eller ikke at anbefale indvandrerkvinder at tage vit D supplement for at undgå mangelsymptomer. Ved at undersøge internationale studier, får man ikke nødvendigvis svar på dette spørgsmål, da de som det ses af det foregående ikke beskæftiger sig med migranter. Man ved at mennesket i det store perspektiv har udvist stor tilpasningsevne, når f. eks. eskimoerne har bevæget sig tusinder af kilometer mod nord og skiftet geografi såvel som kost. Dette er typisk sket over lang tid. De mennesker som man primært tænker på i Sundhedsstyrelsens kampagner er migranter fra Mellemøsten og er kommet i andre omgivelser i løbet af ganske kort tid. Det vil være særligt interessant at følge migranter i de kommende år, personer som tilhører etniske grupper, der er tilpasset kost og klimaforhold på ét sted, men skal bo og leve et andet.

Et norsk studie har arbejdet med forskel på indtag af vit D som tablet eller som koncentrat i fiskeolietabletter med dagligt indtag svarende til 10 mikrg (400IU). Skønt begrænset af stort frafald i inklusionsprocessen og et procentuelt stort frafald i en kort forsøgsperiode (28 dage) af forskellige grunde (33%) har man gennemført en undersøgelse, der ikke kan påvise nogen forskel på de to administrationsformers evne til at lave en stor og signifikant stigning i serum-koncentrationen af 25(OH)D3. Gennemsnitskoncentrationen af 25(OH)D3 i serum fandtes at være 44nM (n=55) og i tabletgruppen var stigningen 36nM og i kapselgruppen (fiskeolie) 32nM.

I dette studie er inkluderet kvinder og mænd i alderen 20-48 (gennemsnit 28) og i interventionsgrupperne findes 32% henholdsvis 37% tamilske indvandrere. Det fremgår ikke, hvorvidt disse migranter er de som i baselinebestemmelsen har lave udgangsværdier. Det fremgår heller ikke om der er forskel på kvinders og mænds udgangsværdier, men man anfører at der findes en fordeling i de 2 grupper på henholdsvis 39% og 33%. Man vil efter min mening kunne rejse en række spørgsmål om validiteten af dette studie, men det er interessant, at man har kunnet påvise en signifikant og betydelig stigning i 25(OH)D3 indholdet ved relativt beskedne tilskud både fra fiskeolie og fra tabletter, sammenlignet med de andre studier her refereret. (23)

Forebyggelse af fald (svajtendens).

Bunout's studie af raske ældre borgere i Santiago, alle med s-25(OH)D på \leq 16 nM kunne ikke vise signifikante effekter af vit D tilskud udover en påvist forøgelse af serumværdier af 25(OH)D3 over et forløb på 9 måneder. Man gen fandt en bedring af koordinationen målt ved en Romberg-ækvivalent. Et klart problem for dette studie er, at der ikke findes en placebo gruppe. Dernæst har man taget en kohorte med

25(OH)D3 på grænsen til alvorlig mangeltilstand. Væsentligt fund er, at man ikke kan påvise en ændring i faldtendens på trods af at man med vit D tilskud i de pågældende grupper bringer personerne ud af det kritiske interval 12,5nM – 25nM. Trods dette lykkedes det ikke sænke faldtendensen. (28)

Zhu og Prince laver laboratorieundersøgelse i Perth, Australien. RCT har vist at ældre kvinder med vit D-mangel kan have gavn af kombination af vit D og Ca for at øge deres BMD. Man tog udgangspunkt i kvinder med kendt faldtendens gennem seneste 12 mdr. samt målt 25(OH)D3 koncentration < 60nM. Hos kvinder med baseline 25(OH)D3 indhold i blodet på > 60nM fandtes ikke tilsvarende signifikante ændring. Man ekskluderede personer, der fik vit D tilskud i forvejen, personer med z-score i hoften < -2,0 og personer, der undervejs i den 1-årige observationsperiode påbegyndte behandling med osteoporosemidler blev ligeledes ekskluderede. Man har fulgt disse personer og fundet bevaret BMD ved 5 års indtag af ekstra calcium og vit D. (15)

I studiet indgår registrering af faldtendens, hvor man finder belæg for at der sker en reduktion i faldtendens i interventionsgruppen. (11 og 12). Dette kan imidlertid ikke bekræftes ved depotindgift af vit D. (22)

Af undersøgelsen fra Storbritannien (Law), der foregår i et beskyttet setting med den begrænsning, at der ikke findes nogen kontrolgruppe (hvilket man har forsøgt at afbøde virkningen af ved at hele afdelinger efter randomisering indgår som enten interventions- eller kontrolgruppe), fremgår det klart, at der ikke findes nogen effekt af isoleret vit D tilskud.(30)

En amerikansk case-kontrol undersøgelse baseret på udtræk af kohorte undersøgelsen Study of Osteoporotic Fractures, SOF, kunne ikke påvise nogen sammenhæng mellem vit D indtag og forebyggelse af fald, ej heller kunne den vise en bedret muskelstyrke eller koordination. Derimod pegede den på en sammenhæng mellem et naturligt højt 25(OH)D3 niveau og en risikoreduktion på 27%. Man fandt i undersøgelsen ingen forskel på geografisk lokalisering (Portland, Minneapolis, Pittsburg og Baltimore). Dog kunne man se en tydelig årstidsvariation. Vit D tilskuddet var med en meget stor variation fra 400 IU (10mikrogr)/uge og opefter. Samme forfatter har dog i 2006 lavet en undersøgelse, der viser at mere i vit D tilskud giver lavere faldrisiko, han svækker dermed selv dette studies resultat. (29)

Bedring af neuromuskulær funktion.

Dette studium modsiger således direkte et andet fra London 2004, Dhesi JK et al., der finder en signifikant forbedring af neuromuskulære parametre som reaktionstid og balance, men ikke muskelstyrke. Man finder ikke en reduktion af faldincidens, hvilket bekræftes ovenfor. (34)

Forebyggelse af frakturer.

Når man undersøger poolede data som i metaanalysen *Bishoff-Ferrari* (13) lykkes det at vise en dosisafhængig reduktion af den relative risiko for hoftenær fraktur. De medtagne studier varierer imidlertid ikke kun på vit D indtaget, men også på indtaget af Ca. Nogle af studierne har således slet ikke Ca-tilskud men baserer sig på et minimumsindtag af Ca fra mejeriprodukter. Andre har Ca-tilskud i kontrol-gruppen. Et væsentligt problem som man i studiets comment-sektion diskuterer er den væsentlige spredning på

25(OH)D3 koncentrationer. Først i de senere år er man begyndt at bruge sammenlignelige assays for bestemmelse af 25(OH)D3 indholdet i serum, dette kan være en fejlkilde. Der henvises til studiet, selv om det falder uden for de opstillede søgekriterier, det registreres som review selv om det primært må betegnes som original forskning.

Senere raffineres dette studium for at forsøge at vise vit D's specifikke indflydelse på reduktionen af hoftenær fraktur. Her konkluderes det at der ikke findes nogen isoleret effekt af vit D tilskud. Kun sammen med calcium opnås effekt. (18)

Bischoff-Ferrari undersøger med et prospektivt kohorte studium, en metaanalyse, calcium tilskud alene og kan ikke påvise en signifikant effekt på frakturrisikoen. (19) Dette har fin sammenhæng med hendes forskningsresultater fra 2005, der konkluderede at vit D og Ca tilskud sammen kunne reducere faldincidensen med 60% (32). Hun viste i 2003 at der fandtes en signifikant reduktion af faldtendens med Ca/vit D tilskud (49%). I den nævnte undersøgelse anføres det, at der i forhold til baseline sker et meget betydeligt fald i faldrisikoen, men man ser samtidig, at kontrolgruppen (Ca) oplever en tilsvarende stigning, og det rejser flere spørgsmål end det besvarer, ikke mindst om undersøgelsen er pålidelig. (45)

Undersøgelsen publiceret i BMJ 2003 (Trivedi), hvor hovedsageligt mænd undersøges, konkluderer at vit D alene har en gavnlige og reducerende effekt på frakturrisikoen, der findes en meget beskedne reduktion af mortaliteten, men frakturrisikoen er markant reduceret (RR=0,67). (44) Der har dog ikke efterfølgende været publiceret studier, der kan bekræfte dette. Den bekræfter dog resultater fra 1992 og 1994 af Chapuy et al. der viste en nedsættelse af frakturrisikoen med op til 40%. (47)

Sigtet med nærværende undersøgelse har været at undersøge dokumentationen for generel anbefaling af vit D til raske kvinder, derfor vil Trivedis undersøgelse ikke blive brugt til vurdering heraf, men den er interessant, da den konkluderer, at der ikke påvises betydende bivirkninger og i kvindepopulationen findes en endog meget stor stigning i serumkoncentrationen af 25(OH)D3, 45nM til 72nM. (44)

Påvirkning af *Bone Mass Density, BMD*.

Zhu finder en diskret, men blivende 0,5% øgning i BMD sammen med design Ca/vit D mod Ca/-. (11) Dette bestyrkes af det italienske studie (Daniele) af peri- og postmenopausale kvinder, hvor man finder en statistisk signifikant effekt af 500mg Ca/200IU vit D dagligt. Dette arbejde kan dog ikke adskille effekten af Ca og vit D og prøver heller ikke på det. Man måler ikke kvindernes indhold af 25(OH)D3 i blodet. De to randomiserede grupper analyseres, og man er klar over, at de er forskellige mht BMI, således er placebogruppen med et signifikant højere BMI. Det rejser spørgsmålet, om de to grupper også er forskellige mht. serumværdien af 25(OH)D3. Som det fremgår af tabellen ovenfor, er der tale om et meget beskedent numerisk grundlag for konklusionen; at det bør anbefales alle kvinder at spise kalk i kombination med vit D. Sammenlignet med de øvrige undersøgelser er der tale om et meget lille tilskud af vit D. Det er vist i flere af de andre arbejder at Ca tilskud alene har den angivne effekt. (37)

Det skal bemærkes, at det er anerkendt at lav 25(OH)D er relateret til høj BMI, hvilket i denne sammenhæng ville tendere til at der faktisk ville kunne være signifikant forskel på de to grupper. Det har

været et emne for overvejelse om sammenhængen mellem vit D mangel og overvægt skyldes manglende solexponering. Det har man ikke kunnet påvise. (26)

På grund af sortes hudpigmentering findes en i forhold til caucasere nedsat dannelse i huden af den aktive metabolit af vit D, hvorfor sorte har lavere serumværdier. Aloia et al. lavede deres undersøgelse af effekten af dagligt vit D tilskud over en 3 års periode, hvor de øgede et tilskud der ligger i den øverste del af det, man normalt har efterprøvet, 800IU (20mikrogr) dagligt til 2000IU (50mikrogr) dagligt efter 1 år. Selv med disse meget høje doser fandtes ingen forskel på knogletætheden. Der fandtes samme incidens af bivirkninger i både interventionsgruppen og placebogruppen, disse skønnedes ikke at have forbindelse med interventionen. Her er det vigtigt at bemærke, at man efter 1 år så en øgning i begge grupper af BMD, omfang af knogle etc. Både interventionsgruppe og placebogruppe var faktisk interventionsgruppe mht. Ca tilskud. I artiklen gøres der ingen bemærkninger om hvor stort tilskuddet til den enkelte forsøgsdeltager er, men man sørger for på baggrund af samtaler om kost at tilstræbe et dagligt indtag på 1200-1500mg Ca dagligt inklusive Ca tilskud som tablet. (16)

Der findes en undersøgelse af franske kvinders evne til at øge BMD ved vit D tilskud. Der er gennemført et studiedesign som RCT, dobbelt-blindet, placebo -kontrolleret med et follow up på 12 mdr. 360 nyrraske kvinder over 65 år, heraf 192 med erkendt moderat til svær vit D mangel (<31,3nM), hvilket var inklusionskriteriet. Det hævdes at de 360 har en sygdomshyppighed som den aldersmatchede baggrundsbefolkning uden at der er gjort nærmere rede herfor. Hvordan de 360 er udvalgt er der ikke argumenteret yderligere for. Af de 360 kunne de 192 inkluderes i studiet. Heraf blev ved DXA-målinger vist at de 46% havde osteoporose; den normalt antagne osteoporoseprævalens i baggrundsbefolkningen i Skandinavien i denne aldersgruppe er ca 40%.

Man fandt i interventionsarmen (500mg Ca/400IU vit D dagligt) en signifikant stigning i serumværdier for vit D. Dernæst hævder man at finde en signifikant stigning i BMD i samtlige knogler, men i artiklen beskrives dette kun for vertebrae. Der findes et meget stort drop out, ca 1/3, der skulle være ligeligt fordelt mellem interventions- og placebo gruppen. Jeg vælger at se bort fra dette studie, da det alt i alt virker svagt. (41)

I det australske arbejde fra 2003 af *Cooper*, offentliggjort i det anerkendte American Journal of Clinical Nutrition, gennemføres et RCT, placebo-kontrolleret studiedesign, hvor man ikke kan vise øgning i BMD efter 2 år med vit D tilskud. Man finder indikation af at der findes mekanisme, der tenderer til at sænke serumkoncentrationen af 25(OH)D₃, når koncentrationen begynder at stige. (43)

I en undersøgelse foretaget i Indiana, USA, i en 4-årig periode før 2000, inkluderede man 316 raske kaukasiske kvinder med alder over 60 år. Man undersøgte løbende BMD og en række biomarkører. Konklusionen var, at man ikke kunne påvise nogen effekt af 15 mikrog vit D i dagligt tilskud alene. Derimod fandtes en signifikant effekt af et calcium-indtag over 716 mg. For personer med lavt calcium-indtag (<716 mg/dag) kunne man se en forbedring med vit D tilskud, og man foreslår i diskussionsafsnittet, at en relativ vit D mangel resulterer i calcium-mangelsituation, der korrigeres ved selv beskeden vit D tilskud. Disse overvejelser fører til at man overvejer om vit D tilskud til personer med calcium-overskud vil resultere i hypercalcæmi-symptomer. Dette undersøges ganske indgående blandt sorte kvinder i undersøgelsen af Aloia et al., der omtales ovenfor. Her gives helt uden tegn til hypercalcæmi 50 mikrog/dag til personer i en sammenlignelig alders- og helbredskategori. I den nævnte undersøgelse blev der ikke observeret bivirkninger til den givne behandling.

Forebyggelse af cancer.

Studiet, der har vist at cancer incidensen reduceres signifikant ved supplement af både calcium og vit D i et landligt område i USA (Nebraska) blandt hvide postmenopausale kvinder, er ganske vist gennemført med 2 forskellige typer af calciumtilskud. Der fandtes signifikant reduceret non-skin cancerincidens for både Ca/- og Ca/vit D grupperne vs placebo. (21)

Forebyggelse af frakturer hos yngre kvinder.

Det eneste studie der vedrører helt unge raske kvinder er dette, hvor der findes signifikant mindre forekomst af stressfrakturer hos kvindelige rekrutter, der får tilskud af calcium og vit D. (10) Man kan diskutere om disse rekrutter tilhører en subgruppering, at deres krop i et sådant forløb kommer i en immunologisk, inflammatorisk og metabolisk alarmlig tilstand, der ikke svarer til den normale hverdag. Da det drejer sig om raske kvinder har jeg placeret den her. Således rejser dette studie efter min mening spørgsmålet om præstationsfremmende midler. Bliver det i fremtiden almindeligt at supplere organismen med enkeltkomponenter, der ikke findes i de i kosten almindeligt forekommende mængder?

Forebyggelse af kardiovaskulære events.

I det store og omfattende *Womens Health Initiative*-studie har man over 7 år fulgt postmenopausale kvinder og ikke kunnet påvise hverken positiv eller negativ effekt på kardiovaskulære endemål. (24)

Bivirkninger.

Det har været anset for at være sandsynligt at vit D og Ca i terapeutiske doser kunne være årsag til bivirkninger, bl.a. troede man at nyresten kunne opstå som følge af behandlingen. Ligeledes har man anset hypercalcæmi som en mulig bivirkning. I et multicenter studium, et randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret, gennemført i Frankrig, blev kvinder med 25(OH)D3 niveau <12 ng/mL fordelt til kombinationstablet indeholdende calcium carbonat på 500 mg og vit D på 400 IU eller placebo taget 2 gange daglig i 1 år. Man fandt ikke forekomst af kritiske bivirkninger. Der fandtes i både interventionsgruppen (Ca og vit D) og i placebogruppen en incidens af metaboliske forstyrrelser eller gastrointestinale bivirkninger på ca 10%. Der fandtes ikke påvirkning af nyrefunktionen, men i interventionsgruppen fandt man en signifikant overhyppighed af forhøjet serum urinsyre (52% mod 37%). (33)

Hvad skal der til for at hæve 25(OH)D niveauet?

Der findes en signifikant større stigning i indholdet af 25(OH)D₃ i blodet hos magre end hos kraftigere personer. (8)

I nogle oversigter angives det ideelle 25(OH)D niveau som så højt som ca 100nM. En undersøgelse fandt det nødvendigt for at få koncentrationen > 75nM, at man fik et dagligt tilskud af vit D på 3440 IU, svarende til ca 90 mikrog. Dette studie inkluderede både sorte og hvide amerikanske mænd og kvinder i alderen 18-65, alle raske (N=208). De kom alle fra lokalområdet Mineola, Long Island, NY, og tidspunktet for observation var sommermåneder (maj-oktober). (9) Det er i anden sammenhæng vist at jo højere koncentrationen er, jo større skal tilskuddet være for at hæve den yderligere.

En finsk undersøgelse af raske kvinder i alderen 65-85 i 12 uger i perioden januar til april kunne konkludere at det er tilstrækkeligt med 15mikrg/dag for at opretholde en koncentration på 40-55nM (N=52). For at sikre værdier som i sommermåneder, >60nM, fandt man at man måtte op på 24mikrog/dag. (25)

Disse to studier arbejder med ganske forskellige forudsætninger, begge med heterogene grupper med stor aldersspredning, og for det amerikanske studies vedkommende både mænd og kvinder, sorte og hvide, på to forskellige tidspunkter af året og i to forskellige verdensdele.

Der er tegn på at der skal ganske høje doser til for at bringe 25(OH)D₃ koncentrationen op på værdier, der ligger indenfor det normalområde som man har lagt sig fast på i DK. Et studium der inkluderer amerikanske sorte postmenopausale kvinder har vist at et tilskud på 50 mikrg/dag får samtlige forsøgspersoner over de anbefalede 50nM som laveste koncentration. Over en 3-årig periode fandtes ikke målinger over 153nM, hvor øvre grænse er valgt som 160nM. (14)

For samme gruppe af forsøgspersoner, 208 raske kvinder i alderen 50-75 år, kunne man ikke påvise nogen varig gavnlige effekt af hverken et dagligt tilskud på 20 mikrg eller 50 mikrg på den gennemsnitlige afkalkningsrate målt som negativ tilvækst i BMD. For samtlige personer tilstræbtes et dagligt calcium-indtag på 1200-1500mg/dag. Over de 3 år kunne man se en forøgelse af BMD i det første år, men derefter fandtes en identisk afkalkning. Man fandt ikke forekomst af bivirkninger.

Subgrupper

Sekundær profylakse af frakturer hos ældre med vit D alene eller i kombination med Ca har ikke kunnet vises at have nogen entydig effekt. Et stort engelsk (York og Aberdeen) arbejde fra 2003 og 2004 kan ikke påvise nogen effekt, mens et dansk (Randers) arbejde fra 2003 viser en nedsættelse af frakturrisikoen efter påvist osteoporotisk (lavenenergi) fraktur med 16% efter behandling med 1000mg Ca og 400IU vit D dagligt i 3 år. Et andet engelsk arbejde fra 2004 understøtter dette resultat, skønt man ikke ser sig i stand til at diskriminere mellem effekt af vit D alene og kombinationen med Ca tilskud. Dette arbejde erkendes at have en række svagheder, bl.a. findes ikke en placebogruppe, men kun en kontrolgruppe og er således ikke-blindet. (36,37,38,40)

Der findes en kendt sammenhæng mellem lave serum værdier for 25(OH)D₃ og sekundær hypoparathyroidisme hos asiater. Dette resulterer i lav BMD. Dette har en engelsk gruppe forsøgt at

undersøge yderligere med et interventionsstudie med Ca/vit D tilskud. Man kunne ikke over en 2 årig periode øge BMD signifikant. (39)

ICARO-studiet beskæftiger sig med osteoporosepatienter i behandling i kliniske forløbsundersøgelser, såkaldte non-responders, patienter der ikke har effekt af behandlingen med antiresorptive stoffer som alendronate, risedronate, and raloxifene, alle anerkendte osteoporosemidler. Man finder at der er en relativt stor og betydelig forskel på frakturincidensen i randomiserede og tilrettelagte undersøgelser og i ICARO-studiets kliniske setting. Således er virkelighedens patienter udsat for signifikant flere frakturer og man finder tegn til at begrundelsen kan være enten nedsat compliance eller manglende ordination af calcium/vit D. (27)

Gruppen ledet af Schleithoff fandt en sammenhæng der hører til de mere spekulative, en stigning i IL-10 som et muligt udtryk for en påvirkning af inflammationstilstand ved CHF (kronisk hjertesvigt). Som jeg nævnte i indledningen er der tegn på at vit D har langt mere vidtsprede funktioner end i mange år antaget. Der er ikke i studiet noget der tyder på, at det har nogen umiddelbar effekt på funktionsniveau eller livskvalitet. Derfor er det en interessant, men for patienten indtil videre et relativt ubetydeligt fund. Man nævner på sigt en mulig anvendelse af viden om vit D's effekt som et antiinflammatorisk farmakon. (31)

Under graviditet findes en ændret homeostase, man anbefaler gravide at tage vit D tilskud fra erkendt graviditet. Det er der ikke dokumentation for. Pga. øget optag af Ca i tarmen kompenserer den gravide for øget vit D behov. Der er ikke dokumentation for at give gravide uden risikofaktorer (som erkendt osteomalaci, særlige kostvaner etc.) anderledes anbefalinger end ikke-gravide. Kun kasuistiske beretninger om påvirkning af fosterets udvikling pga. vit D mangel forefindes. Der foreligger ej heller dokumentation for at anbefale gravide og tilslørede kvinder at tage vit D tilskud. (46)

Vurdering af søgeresultat.

Ovenstående præsentation og gennemgang af den fundne litteratur bygger på en litteratursøgning, der har været præget af konsistens; når man indimellem har gennemset de enkelte artiklers referencer, har man kunnet genfinde mange artikler, det tager jeg som et tegn på at søgningen er exhaustiv, dækkende for det beskrevne emne.

Konklusion

Man har haft svært ved at påvise entydig effekt af vit D tilskud på faldtendens, faldincidens og som anført ligeledes på opheling og forebyggelse af osteoporotiske frakturer. Man kan således rejse spørgsmålet om osteoporose kan forebygges med kosttilskud, og om skadevirkninger af osteoporose kan. Polemisk kan man stille spørgsmålet om vit D underskud er et vilkår ved skrøbelige knogler eller om det forholder sig omvendt. Man må afvente kommende forskning, der vil kunne vise om osteoporose kan forebygges.

Der er dog en række indici for at vit D/Ca kombinationen nedsætter risikoen for fraktur hos den ældre, og da det både er en billig behandling og da det er vist, at der ikke findes betydende bivirkninger forbundet med vit D og calcium, sammen og hver for sig, forekommer det rigtigt at anbefale enten Ca alene eller i

kombination med vit D. Ikke vit D alene. Effekten på frakturrisiko og cancerrisiko har været mest entydig med >1000mg Ca og >800IU vit D. Nogen stærk evidens foreligger dog ikke.

Man kan dog efter min mening argumentere for at anbefalingen til ældre personer (kvinder og mænd > ca 60 år) bør derfor være 500mg Ca/10mikrog vit D 2 gange daglig. Tidligere har man forbeholdt denne høje dosis til plejehjemsbeboere, det finder jeg ikke grundlag for efter denne gennemgang.

Såvidt det er fremkommet undervejs i denne opgaves tilblivelse kendes ikke til studier, der giver viden om migranters evt. ændrede prævalens af osteoporose i de nye omgivelser. Det vil i løbet af få år blive klart, om de årgange, der indvandrede til Europa fra Mellemøsten og især Pakistan udvikler en højere prævalens af osteoporose end den indfødte befolkning. Bliver det tilfældet kan det tolkes som en stærk indikator for en sammenhæng med mindre solexponering, evt. ændret kost.

Som nævnt findes der ikke studier, der beskæftiger sig med migranters muligt særlige ernæringsmæssige forhold (vit D tilskud) og deres mulige konsekvenser for sundhedstilstanden.

Der findes derfor ikke på nuværende tidspunkt evidens for at anbefale unge, raske indvandrere at tage vit D tilskud.

Måske vil det vise sig, at alle fra de unge år kan profitere af calcium (evt. vit D) tilskud mhp. at mindske risikoen for at udvikle osteoporose. Hvis man kan forebygge osteoporose ved at hæve menneskers fysiologiske niveau af 25(OH)D og øge tilbuddet af calcium i organismen, rejser dette uanede perspektiver, da den høje prævalens af osteoporose da ville tilsige en stor effekt af den forebyggende behandling. Og er der samtidig andre gavnlige effekter i form af f.eks. nedsat cancerrisiko bliver det ekstra interessant. Man kan i det store perspektiv kalde det en for mennesket præstationsfremmende behandling.

Referencer

1. Calciumhomeostasen og den normale knogleremodellering, Schwarz, ugeskr læger 871, feb 2005
2. Wikipedia-opslag på vitamin D.
3. Development of a standard reference material for vitamin D in serum, Phinney, Am J Clin Nutr, 2008;88
4. How to Write an Evidence-Based Clinical Review Article, Am Fam Phyc, vol 65, jan 2002.
5. Assessing the vitamin D status of the US population, Yetley, Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):558S-564S. Review
6. Calcium, Vitamin D Supplementation, and Physical Function in the Women's Health Initiative, Brunner RL et al., J Am Diet Ass, 108(9), p 1472-79.

7. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. Ish-Shalom S et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3430-5.
8. Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults, Blum M, *J Am Coll Nutr.* 2008 Apr;27(2):274-9.
9. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* Aloia JF et al., 2008 Jun;87(6):1952-8
10. Calcium and Vitamin D Supplementation Decreases Incidence of Stress Fractures in Female Navy Recruits. Lappe J(M) et al. *J Bone Miner Res.* 2008 May;23(5):741-9.
11. Randomized Controlled Trial of the Effects of Calcium With or Without Vitamin D on Bone Structure and Bone-Related Chemistry in Elderly Women With Vitamin D Insufficiency. Zhu K et al. *J Bone Miner Res.* 2008 Aug;23(8):1343-8.
12. Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of fall in elderly high risk women. Prince RL et al. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 14;168(1):103-8.
13. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Bishoff-Ferrari HA et al. *JAMA*, May 11, 2005—Vol 293, No. 18, p2257
14. Dose response to vitamin D supplementation among postmenopausal African American women. Talwar SA. et al. *Am J Clin Nutr.* 2007 Dec;86(6):1657-62
15. Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. Zhu K et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):743-9. Epub 2007 Dec 18
16. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation in African American women. Aloia JF et al. *Arch Intern Med.* 2005 Jul 25;165(14):1618-23.
17. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. Peacock M et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3009-10.
18. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. Boonen et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 92(4):1415–1423
19. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. Bishoff-Ferrari HA et al. *Am J Clin Nutr.* 2007 Dec;86(6):1780-90.
20. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. Chel V et al. *Osteoporos Int* (2008) 19:663–671
21. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. Lappe JM. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.

22. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. Lyons RA et al. *Osteoporos Int* (2007) 18:811–818
23. A randomised comparison of increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentration after 4 weeks of daily oral intake of 10mg cholecalciferol from multivitamin tablets or fish oil capsules in healthy young adults. Holvik K. *British Journal of Nutrition* (2007), 98, 620–625
24. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events in the Women’s Health Initiative. Hsia J. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):846-54.
25. How Much Vitamin D3 Do the Elderly Need? Viljakainen HT. *J Am Coll Nutr*, Vol. 25, No. 5, 429–435 (2006)
26. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study. Rizzoli R. *Int J Clin Pract*, August 2006, 60, 8, 1013–1019
27. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study. Adami S et al. *J Bone Miner Res*. Vol 21, No 10, 2006.
28. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. Bunout D et al. *Exp Ger*. 41 (2006) 746–752
29. Higher 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. Faulkner KA et al. *Osteoporos Int* (2006) 17: 1318–1328.
30. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. Law M et al. *Age and Ageing* 2006; 35: 482–486.
31. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Schleithoff SS et al. *Am J Clin Nutr* 2006;83:754–9.
32. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? Bischoff-Ferrari HA et al. *Osteoporos Int* (2006) 17: 656–663.
33. Clinical and Laboratory Safety of One Year's Use of a Combination Calcium + Vitamin D Tablet in Ambulatory Elderly Women with Vitamin D Insufficiency: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Brazier M. *Clin Ther* 27(12) p. 1885-1893.
34. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. Dhesei JK. *Age Ageing*. 2004 Nov;33(6):589-95.
35. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. Porthouse J et al. *BMJ*. 2005 Apr 30;330(7498):1003.

36. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Grant AM et al. *Lancet*. 2005 May 7-13;365(9471):1621-8
37. Effect of supplementation of calcium and Vitamin D on bone mineral density and bone mineral content in peri- and post-menopause women A double-blind, randomized, controlled trial. Daniele ND et al. *Pharmacol Res*. 2004 Dec;50(6):637-41.
38. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. Larsen ER. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):370-8. Epub 2003 Dec 22.
39. Calcium and vitamin D supplementation failed to improve bone mineral density in Indo-Asians suffering from hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism. Serhan E. *Rheumatol Int*. 2005 May;25(4):276-9. Epub 2004 Jan 16.
40. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. Harwood RH. *Age and Ageing* 2004; 33: 45–51
41. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency. Grados F et al. *Joint Bone Spine* 70 (2003) 203–208.
42. Vitamin D supplementation and bone mineral density in early postmenopausal women. Cooper L et al. *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1324-9
43. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. Trivedi DP et al. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):469.
44. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. Trivedi DP et al. *BMJ* Vol 326 1 Mar 2003. p. 469.
45. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. Bischoff(-Ferrari) HA. *J Bone Miner Res*. 2003 Feb;18(2):343-51.
46. Vitamin D requirements during pregnancy. Bonny Specker. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1740S–7S
47. Vitamin D and the elderly. Mosekilde L. *Clinical Endocrinology* (2005) 62, 265–281