

Håndtering af Vitamin-D i almen praksis, med fokus på dosering

Forskningstræningsopgave af:

- *Anders Garn Du Jardin Nielsen*
- *David McWhan*

Vejleder:

- *Bo Christensen*

Indhold

Introduktion	3
Metode.....	6
Resultater	8
A systematic review of the response of serum 25-hydroxyvitamin D concentration to vitamin d supplementation from RCTs from around the globe(14).....	8
Moderate Amounts of vitamin D3 in supplements are effective in Raising 25-hydroxyvitamin D from Low Baseline Levels in Adults: A systematic review (16)	10
A Systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake – serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations(17).....	11
Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review (18).....	12
Serum 25(OH)D response to vitamin D3 supplementation: A meta-regression analysis(19).....	13
Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: A systematic review(20)	14
A Systematic Review: Influence of Vitamin D Supplementation on Serum 25Hydroxyvitamin D Concentration(21).....	15
Diskusion	16
Konklusion.....	18
Referencer.....	19

Introduktion

Vi har i vores forskningstræningsprojekt valgt at beskæftige os med Vitamin D mangel, da det er en tilstand vi hyppigt støder på i vores kliniske dagligdag, og vi begge ofte er i tvivl om hvilken dosering vi skal anvende.

Der er forskelle i definitionen af vitamin D mangel, men i Danmark og i det meste af litteraturen defineres insufficiens, mangel og svær mangel ved hhv. 25-50, <25 og <12nmol/l (1).

Vitamin D mangel er hyppigt forekommende, hvilket er dokumenteret i et nyligt dansk studie, hvor der blev fundet, at 51% af voksne havde mangel på et tidspunkt i løbet af året, oftest laveste værdier i februar/marts (2). Ca. en femtedel af dem, der ikke indtog D3 tilskud, havde insufficient serum 25(OH)D både efterår og forår (2). Faktorer der øger risikoen for D-vitamin mangel inkluderer bl.a. høj alder, mørk hud, fedme, medicin der accelererer metabolismen af D-vitamin, indlæggelse institutionaliserede, osteoporosepatienter, malabsorption og postmenopausale(3,4).

Kliniske konsekvenser af D-vitamin mangel

De kliniske konsekvenser af vitamin D mangel kan deles op i skeletale og ekstraskeletale effekter (1). Alvorlige skeletale konsekvenser som rickets og osteomalaci er sjældne, omend rickets muligvis er stigende pga flere indvandrerbørn (1). Lav serum 25(OH)D i længere perioder kan lede til knoglemineraltab og osteoporose, og specielt individer med lav serum 25(OH)D og sekundær hyperparathyroidisme er i højere risiko for accelereret knogletab og frakturer(3).

Der findes 1,25 (OH)₂D-receptorer i en lang række organer, og det er derfor sandsynligt, at der er en række ekstraskeletale effekter af D₃ (1). I epidemiologiske studier er der fundet sammenhæng med øget mortalitet af alle årsager (3). Der er bl.a. fundet sammenhæng mellem lav serum 25(OH)D og øget risiko for coloncancer, men ikke andre cancersygdomme. Derudover er der fundet en mulig sammenhæng imellem lav serum 25(OH)D og diabetes, multipel sklerose, kardiovaskulære events, depression og KOL exacerbation, men der er dog ikke overbevisende data for, at D₃ behandling kan bedre eller forebygge disse tilstande(3)

Muskelsvækkelse er dokumenteret i observationelle studier ved både børn og ældre med lavt serum 25(OH)D. RCT'er har dog vist blandede resultater ved behandling med D₃, imens enkelte

systematiske review og metanalyser har vist en lille effekt på muskelstyrke (3). Man kunne derfor forvente en reduceret risiko for fald ved behandling med D3, hvilket der dog ikke er sikker evidens for (3). Der er dokumentation for god effekt på muskelstyrke ved baseline under 25nmol/L og derfor muligvis også reduktion i faldrisiko (3).

Behandlingsmål

Der er således gunstige skeletale og muligvis ekstraskelletale gevinster ved at behandle vitamin D mangel eller insufficiens, men hvor meget skal der til og hvilke behandlingsmål ønsker vi?

Et meget relevant mål kunne være nedsat frakturrisiko. I nogle studier opnåede man lavere frakturrisiko ved korrektion af serum 25(OH)D til mellem 70 og 99 nmol/L (3). RCT'er har vist at der skal minimum 17,5 µg for at opnå reduktion i både fald- og frakturrisiko (5).

Eftersom sekundær hyperparathyroidisme er associeret med øget knogletab, kan man benytte PTH som behandlingsmål, og der skal ifølge eksperter formentligt et 25(OH)D på >50 nmol/L til at opnå sufficient suppression af PTH (3).

Der er forskellige anbefalinger for optimalt serum 25(OH)D niveau. Den internationale osteoporoseforening anbefaler, at man sigter efter et serum 25(OH)D på >75nmol/L, imens bl.a. sundhedsstyrelsen (SST) og American Institute of Medicine anbefaler nedre grænse på 50nmol/L (3,6,7). SST angiver desuden at osteoporose- og nyrepatienter har et optimalt niveau på 75-150nmol/L(7). SST anbefaler også, at vitamin D insufficiens behandles med livstilsråd og evt. 5-40 µg D3, at ikke symptomgivende vitamin D mangel behandles med en dosis fastsat ud fra ønsket stigning, og at symptomgivende vitamin D mangel behandles med 50-100 µg D3 (7).

Bivirkninger

I den kliniske hverdag har vi ofte oplevet manglende compliance og opfølgning ifm. vitamin-D-behandling, og i disse tilfælde kunne det evt. være en mulighed med behandling med høj dosis i kortere perioder eller høje doser med længere intervaller.

Desværre kan der potentielt også være bivirkninger ved høje doser. Månedlige doser på 1500 µg og 2500 µg har vist signifikant større risiko for fald og dermed frakturrisiko (3). Et studie der sammenlignede placebo med årlig dosis på 12.500µg ved kvinder over 70 år i eget hjem fandt 171 frakturer i interventionsgruppen og 135 i placebogruppen svarende til RR på 1.26 (95%

CI, 1.00-1.59; P = 0.047) (8). Studiet påviser en betydelig risiko for frakturer ved høje doser til ældre kvinder. Faldrisikoen kan hænge sammen med en reduceret muskelstyrke, som er dokumenteret ved et RCT for patienter der modtog 70µg D3 dagligt ift placebo (9).

En metaanalyse fra 2018 konkluderede dog at der ikke er signifikant øget risiko for nyresten eller total adverse events ved behandling med høj daglig, månedlig eller årlig dosis D3 sv.t. minimum 70 µg /dag(10). Der fandtes trend mod øget risiko for hypercalcæmi og hypercalcuri, der dog ikke var signifikante (10). Et andet studie fandt, at vedvarende indtag på 250 µg/dg ikke gav anledning til toxicitet(11). Dette bakkes også op af, at 30 minutter soleksponering kan inducere endogen produktion på op til 500 µg(12).

Vi har således i det ovenstående fået bekræftet, at behandling af vitamin D mangel kan have gunstige effekter, og at spørgsmålet om behandlingsregime er associeret med problemstillinger omhandlende compliance, mulige bivirkninger ved høje doser, forskellige behandlingsmål og ingen klare retningslinjer. I dette litteraturstudie ønsker vi at blive klogere på forskellige behandlingsregimers effekter på 25(OH)D niveau, så vi fremadrettet kan vælge behandlingsregimer på et evidensbaseret grundlag. Ud fra vores resultater ønsker vi at lave retningslinjer for vitamin D mangel ved voksne til vores egne praksisser.

Metode

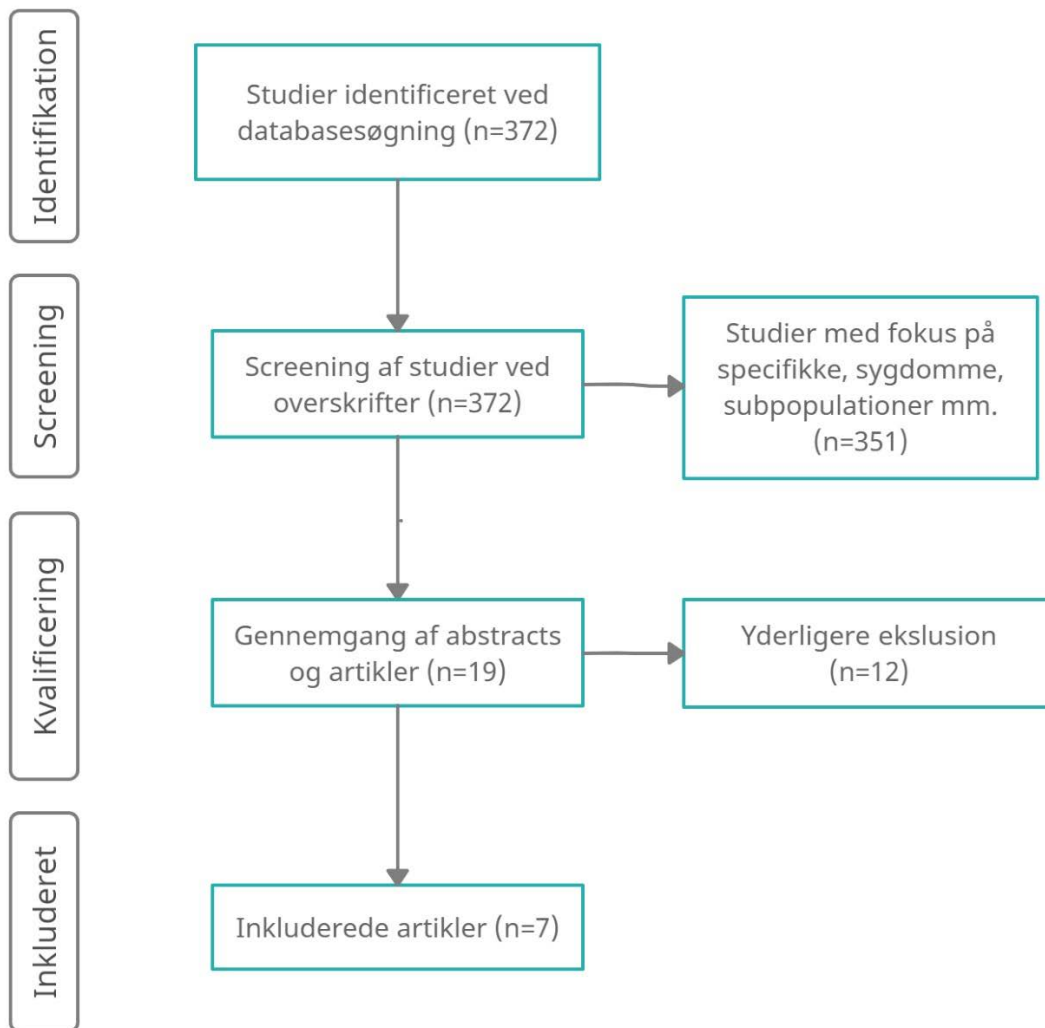
Til fund af relevante artikler ift. vurdering af optimal D-vitamin dosering er der d. 05.02.2021 søgt følgende: "vitamin d deficiency/therapy"[MeSH Terms] OR "vitamin d deficiency/organization and administration"[MeSH Terms] OR "vitamin d deficiency/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "vitamin d response element/drug effects"[MeSH Terms] OR "vitamin d/administration and dosage"[MeSH Terms]. Dette gav 16.397 artikler. Der er inkluderet metaanalyser og systematiske reviews fra de seneste 10 år (372). Heraf er efter gennemgang af overskrifter og abstrakts ekskluderet studier med fokus på: specifikke sygdomme og/eller sygdomsgrupper*; faldrisiko; livskvalitet; all-cause-mortalitet; andre biomarkører(calcium, PTH, lipidstatus, glukose); specifikke populationer som gravide, børn eller ældre; fertilitet; muskelstyrke; kognition; vitamin-d-tilskud via kost (19). Efter gennemlæsning af abstrakts ekskluderedes studier der: ikke opfyldte de allerede gennemgåede kriterier; ikke var færdiggjorte; eller fokuserede på buccal administration, adipøse, serum 1,25dihydroxycholecalciferol, eller ergocalciferol ift. cholecalciferol (7).

Som støtte til vurdering af de inkluderede studier er der anvendt Checkliste til Systematisk Oversigtsartikel fra Center for Kliniske (13).

Til udarbejdelse af vejledningen ift. D-vitamins doseringen er anvendt resultaterne fra vores studie gennemgang samt information fra andre vejledninger som lægehåndbogen.dk, uptodate.com og regional forløbsbeskrivelse.

For at gøre gennemgangen mere overskuelig har vi ensrettet nomenklaturen og omregnet relevante enheder. F.eks. Er serumkoncentrationen af D-vitamin nævnt 25(OH)D og angivet i enheden nmol/L. D-vitamins dosering er omregnet til µg.

*Nyresyge, dialysepatienter, hepatitis, cirrose, knoglesygdomme, andre forstyrrelser af calciumhomeostasen, frakturer, osteogenesis imperfecta, HIV, tuberculose, IBD, kroniske smerter, lændesmerter, thyroideasygdom, psoriasis, atopisk dermatit, migræne, depression, rakitis, allergi, astma, KOL, kardiovaskulære sygdomme, infertilitet, PCOS, systemisk lupus erythematosus, rheumatoid artrit, vorter, fibromyalgi, multibel sklerose, diabetes, diverse cancerformer, periodontal behandling, seglcelleanæmi



Flowchart over inklusion af studier

Resultater

A systematic review of the response of serum 25-hydroxyvitamin D concentration to vitamin d supplementation from RCTs from around the globe(14)

Formål: At undersøge sammenhængen mellem doseringen af D-vitamin og postinterventions 25(OH)D og derved kunne give anbefaling af doser for at opnå optimal 25(OH)D for forskellige populationer.

Metode: Systematisk review af 135 RCT'er, hvor der vha. meta-regressionsanalyse, vurderes forskellige D-vitamin-dosers effekt på subgrupper; børn, voksne ældre gravide, ammende og alle voksne.. Der er lavet multivariat meta-regressionsmodel for at bestemme referencedosis indtag. statistisk analyse er baseline 25(OH)D inddelt i hhv. deficient (<50nmol/L), insuficient (50-75nmol/L) eller sufficient (>75nmol/L).

Resultater:

- 25(OH)D-stigningen aftagende med højere dosis. Hvilket tyder på at man ved stigende dosering går mod et plateau i stigningen af 25(OH)D.
- Baseline 25(OH)D og alder er signifikante indikatorer af 25(OH)D-stigningen som øges med 0,3 nmol/L per + 1 år.
- 25(OH)D-stigning per 1 µg/dg D-vitamin for voksne ved lav, moderat eller høj dosis var hhv.: 1,04; 0,68; og 0,56 nmol/l.
- I studiet udregner man hvilken anbefalede dosis, der skal til for at opnå opnå sufficient concentration(>75nmol/L) i befolkningen.
 - o Europæere
 - 18-64 år: 62,98 µg
 - 65-85år 19,93 µg
- Af de 136 studier var højeste dosering >100 µg /dag hvilket gav hypervitaminose, defineret ved 25(OH)D>125nmol/L, men ingen toxicitet blev rapporteret fra studierne.
- De anbefaler langvarig, lavere dosering frem for kortvarig høj dosering, pga. plateauet i 25(OH)D-stigningen.

Vurdering: Det er et stort og grundigt studie, som er speciel interessant pga. subgruppeanalyserne. De har udregnet daglig dosis D-vitamin og ikke skelnet ift. doseringsformen/hyppighed/ injektion

vs tablet, hvilket er en svaghed og risikerer at overse potentielle effekter, og overvurdere andre. Alderens betydning for vitamin-D-stigning er tidligere påvist, her fandt man pr år en stigning +0,42 nmol/L(15). Deres anbefalinger går på at opnå optimal 25(OH)D på ≥ 75 nmol/mg, og ikke blot over 50 nmol/mg, hvorfor doserne ikke kan anvendes til vores anbefalinger.

Anbefalingerne kan ikke uden videre overføres til danske forhold ej heller for de pågældende etniske grupper, da anbefalingerne baseres på studier udført lokalt, hvor bl.a. sollyseksponeringen er en anden end Danmark. Der er ikke taget højde for etnicitet, lyseksponering og tilsat vitamin til fødevarer. Høj heterogenitet i inkluderede studier ift. dosis, frekvens, varighed og type VitD.

Moderate Amounts of vitamin D3 in supplements are effective in Raising 25-hydroxyvitamin D from Low Baseline Levels in Adults: A systematic review (16)

Formål: At undersøge om moderat dosis (5 µg-20 µg) D-vitamintilskud kan øge 25(OH)D fra <50nmol/L til >50nmol/L eller fra <30nmol/L til >30nmol/L. Samt vurdere effekten af 10 µg/dg.

Metode: Ved systematisk review og metaanalyse af 18 RCT-studier fra 2003-2013 at vurdere om moderat D-vitamintilskud(5-20 µg) ved berigede fødevarer eller tilskud til raske kan øge 25(OH)D fra under til over 50nmol/L eller fra under til over 30nmol/L.

Resultater:

- Mean rate konstant, defineret ved ændring af 25(OH)D i nmol/L per µg VitD3 = 2,19+/- 0,97nmol/L per µg, ved gennemsnitlig dosering på 13,5 µg.
- Negativ korrelation mellem rate konstant og dosis - højere dosis giver lavere konstant.
- Signifikant effekt af 10 µg/dg (11 studier af de 18 anvendte denne dosering), der bragte borgere fra insufficente eller manglende til niveauet over.
- Alle 18 studier ligger med Mean rate konstant fra 1,27-4,42. Jo lavere baseline jo højere rate mean konstant, dette dog ikke signifikant. Baseline gmsnt 41nmol/L

Vurdering: Der er få inkluderede studier(n=18). God reproducerbarhed. 25(OH)D-stigningen pr µg d-vitamin er en del større end foregående studie. Dette kan skyldes at kun studier med lav dosering er inkluderet og at effekten per µg er større ved lavere doser. Medvirkende til dette kan også være at man har ekskluderet studier med D2, der har mindre effekt. Man kan overveje om en ikke-lineær regression kunne beskrive sammenhængen bedre.

Pga. af studiepopulationerne er fundene ikke sikkert ekstrapolerbare til danske forhold.

Studiet viser kun at man bringer 25(OH)D til næste niveau, men ikke hvad der skal til for at gå fra f.eks. fra <30 til > 50nmol/l, hvor man kan forestille sig der skal betydelige højere doser til, i sær da man ikke sikkert kan forvente at den her udregnede mean rate konstant er den samme ved højere doser. Der er ikke taget højde for subpopulationer. Studiets 3.-forfattere har interessekonflikt idet de begge er samarbejdspartnere med Yoplaint, som producerer D-vitamin-berigede fødevarer.

A Systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake – serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations(17)

Formål: At undersøge forholdet mellem D-vitamin-indtag og 25(OH)D, ved forskellige 25(OH)D-koncentrationer. Desuden en vurdering af breddegradens betydning: 40-49grN sammenlignet med >49,5grN for serum 25(OH) respons om vinteren.

Metode: Systematisk review af 44 RCT-studier. Meta-regressionssanalyse anvendt for at afgøre mest hensigtsmæssig vitD-dosering. Man har inkluderet studier med raske individer, geografisk >40grN og med D3 vitamin dosis på max 50 µg/d. Opfølgning i mindst 6 uger. Der har været specielt fokus på studier foretaget om vinteren og ved breddegrader >49,5grN (n=12) Herpå foretaget metaregression for at finde 25(OH)D-respons ift. total vitD-indtag.

Resultater:

- Fandt ikke signifikant effekt af alderen (Motsat et af de andre studier?).
- Kurvet lineær sammenhæng mellem indtag og serum 25(OH)D.
- Prædikteret 25(OH)D ved 15 µg/d = 54,4-55,2 nmol/l
- For >49,5grN: Beregning via lineær model, af total dagdosis for, ved 97,5% at opnå 50nmol/L var 12 µg. Beregning ved logaritmisk funktion hhv. 8,98 µg og 2,8 µg.
- For at opnå >50nmol hos 95%, ud fra vinterbaserede studier, skulle totale indtag være 23,25 µg/dg
- Samme analyse på 2 studier >52grN. Fund af større 25(OH)D-respons på D3 doser ved breddegrader 40-49,5N, end >49,5grN.

Vurdering: Få men relevante RCT-studier inkluderet ift. ekstrapolering til Danmark ift. breddegrads beliggenhed (55grN) og sammenlignelige lande. De sætter start serum 25(OH) til 0, da de ser på totalindtag – dette kan gøre resultatet usikker, specielt idet dosis-respons-effekten ikke er lineær, og basis 25(OH)D har betydning for effekten af vitD-tilskud, yderligere vil der selv med meget lavt indtag formentlig være rest niveau i vævet, og selv om man har indkrænket det til vinterperioden, så vil der være endogen D-vitaminproduktion. Personen med det laveste indtag (0,6 µg/d) havde 25(OH) på 31,6nmol/L. Dog kan der også være tale om dårlig rapportering af indtag.

Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review (18)

Formål: At gennemgå studier med forskellige behandlings og vedligeholdelsesdoseringer og vurdere optimal d-vitaminsdosering ved behandling af mangel og vurdere vedligeholdelsesdosis og varighed deraf til raske individer.

Metode: Systematisk review af RCT'er som vurderede effekten af forskellige doser D3 på 25(OH)D. Søgning på artikler fra 2010 til 2018. De er opdelt i 6 forskellige behandlingsregimer (R1-R6). Doser varierende fra 5 til 15.000 µg. Opfølgning fra 4-52 uger.

Resultater:

- Mest effektive behandlingsregimer: Inj IM 15.000 µg /md eller tbl 5.000 µg /md eller tbl 1.250 µg/uge i 8 uger efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 1250 µg x 1 hver 2. -4. uge.
- R1: (n=2) Enkelt høj dosis IM: stigning i 25(OH), sufficient ved 35%,
- R2: (n=3) Enkelt høj dosis PO: stigning, men ikke vedligeholdt.
- R3: (n=1) Enkelt høj dosis og vedligeholdelsesdosis PO. Baseline negativt korreleret med stigning af 25(OH)D
- R4: (n=6) Multiple høje doser: Sufficient og sikker stigning, med god effekt af 1.250 µg
- R5: (n=3) Multiple lave doser. 5-50 µg korrigerede ikke 25(OH)D sufficient
- R6: (n=4) Enkelt lav dosis. Der fandtes ikke forskel i stigningen.
- Individuelt respons på behandling: Usandsynligt at en dosis vil være sufficient for alle.
- Et studie fandt at doserings mængde og hyppighed ikke betød noget, men at det var den kumulative dosis der havde betydning.
- Jo lavere baseline, jo større stigning per µg.

Vurdering: Studie med få inkluderede studier og meget specifik ift. voksne, raske kaukasiere. Stor heterogenitet imellem studierne, hvilket øger risikoen for confounding, dette kan forstærkes af at flere behandlingsregimer er baseret på ganske få studier. Opfølgningstiden i flere studier er meget kort ift. steady-state og også ift. at vurdere bivirkninger. Da der er så få studier, tillægges enkelte studier, f.eks. studierne med behandlingsregime R5 stor betydning i deres konklusion, på trods af at andre studier med lavere doser modsiger de enkelte studier her anvendt. Deres anbefalinger går på at der skal opnås 75nmol/l, hvilket betyder meget for at mange af de lavere doser ikke opnår dette.

Serum 25(OH)D response to vitamin D3 supplementation: A meta-regression analysis(19)

Formål: At undersøge faktorer ved D3-vitamintilskud, der påvirker serum 25(OH)D, inklusiv dosis, behandlingsvarighed, baselineniveau og alder.

Metoder: Systematisk review der inkluderer 33 RCT'er med i alt 3659 i interventionsgrupper og 3491 i placebo grupper. Der blevet foretaget meta-regressioner og subgruppe analyser på hver af de 4 faktorer.

Resultater: Metaregressioner fandt signifikant sammenhæng mellem den vægtede gennemsnitsforskel (imellem serum-niveau før og efter behandling) og alle de følgende faktorer:

- Dosis: mindre effekt på serum 25(OH)D ved øgning af dosis over 20µg
- Behandlingsvarighed: en signifikant potenssammenhæng med en kurve der flader ud efter 6 måneder.
- Stigning i serum 25(OH)D på samme D3 dosis er større jo lavere baseline 25(OH)D.
- Højere alder giver signifikant større stigning i 25(OH)D – 0,42nmol/L for hvert leveår.

Vurdering: Det er et relevant og veludført studie, der påviser at dosis, alder, behandlingsvarighed og baseline-niveau påvirker respons på D3 behandling.

De inkluderede studier var fra hele verden og dermed flere forskellige breddegrader og genetiske varianter, hvilket kan øge risikoen for confounding. De fleste studier var fra vestlige lande, som vi kan spejle os i. Der var dog enkelte mindre studier fra Indien og Bangladesh.

Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: A systematic review(20)

Formål: At vurdere effekten af enkelt høj bolus dosis vitamin D på serum 25(OH)D, PTH niveau og andre helbreds-mål.

Metoder: Et systematisk review med 30 RCT'er, hvor der var blevet givet enkelt årlig bolus dosis og målt på respons af 25(OH)D, PTH, forskelle på effekt af vitamin D2 og D3 og bivirkninger. De grupperede studierne afhængig af dosis givet; 2.500µg, 5.000µg -7.500µg og >7.500µg. Herefter delte de alle tre grupper i to undergrupper på baggrund af baselineniveau over eller under 50nmol/L.

Evidensen for D3's påvirkning af serum 25(OH)D, PTH og andre helbredsmaal blev gennemgået for hver af de 6 undergrupper.

Resultater: Alle doser kunne hæve serum 25(OH)D til over 50nmol/L, men kun doser >7.500 µg kunne hæve serum 25(OH)D til over 75nmol/L og sænke PTH. Der blev observeret få gastrointestinale bivirkninger i enkelte studier. Ved doser på 15.000 µg er der set enkelte tilfælde med hypercalciuri, hypermagnesiuri dog uden kliniske komplikationer. I doser imellem 7.500 µg og 15.000 µg doser blev også fundet knoglemarkører, der indikerer øget knogleturnover. De vurderer at doser over 12.500 µg er normalt sikre, men man skal benytte det med forsigtighed, da det kan give ovenstående bivirkninger.

Vurdering: Det er et godt fokuseret og grundigt studie. Populationerne i studierne er dog ikke sikkert repræsentative, da de varierer meget. RCT'erne er således udført på tuberkulosepatienter, raske, apopleksiramte, ældre, gravide, perifer vaskulær sygdom, diabetikere mm. Dette er en meget væsentlig confounder, da vi ikke ved hvordan disse tilstande påvirker effekten af behandling hvilket gør det sværere at overføre data til en almen praksis population.

Forfatterne er helt klar over denne svaghed, men da der ikke findes tilstrækkeligt med studier på raske individer, er dette det bedst mulige.

A Systematic Review: Influence of Vitamin D Supplementation on Serum 25Hydroxyvitamin D Concentration(21)

Formål: At undersøge dosis-respons ved variable doser D-vitamins effekt på serum 25(OH)D i i kaukasiere over 50 år.

Metoder: 76 studier med 6207 individer, der havde modtaget 5 µg - 250 µg D3/D2, blev inkluderet i et systematisk review. Månedlige doser blev omregnet til daglig dosis i nogle studier. Der blev foretaget multivariat meta-regression analyse for at undersøge forskellige faktoreres effekt på heterogenitet. Der blev foretaget en meta-regression for at finde en lineær model til at forudsige dosis-responskurve.

Resultater:

- D3 er mere effektivt end D2 til at øge serum 25(OH)D
- En statistisk signifikant lineær model blev fundet, som viser en øgning på 1,95nmol/L serum 25(OH)D per µg D3 uden tilsat calcium.
- Alder og institutionalisering havde ingen indflydelse på respons i serum 25(OH)D.
- Ved samtidig calcium-behandling blev der fundet en mindre øgning i 25(OH)D per µg D3 (1,76 nmol/L), hvilket forfatterne foreslår skyldes dårlig compliance pga. flere gastrointestinale bivirkninger. Der var dog ingen signifikant forskel på dosis-respons med og uden calcium.

Vurdering: Interessant studie, der giver en meget klinisk brugbar lineær formel til udregning af forventet behandlingsrespons. Selv om en lineær model formentlig ikke er den bedste til at beskrive sammenhængen.

Litteratursøgning er bred med tydelige inklusions- og eksklusionskriterier. Dog angives der ikke antal hits og en algoritme for udvælgelse artikler, hvilket kan påvirke hvor reproducerbar søgningen er. Det kunne også have været en fordel med en tabel over de inkluderede studier, så man lettere kan vurdere demografiens påvirkning af resultaterne. Resultaterne kan formentlig overføres til almen praksis ift. kaukasiske patienter. Dog er studierne fra mange forskellige breddegrader (og dermed forskellig soleksponering), hvilket kan påvirke den fundne dosis-respons-model.

Diskusion

I denne gennemgang af reviewstudier med fokus på korrektion af D-vitamin hos raske voksne har vi inkluderet relevante grundige reviews med mange, heraf hovedsageligt RCT-studier inkluderet, hvilket er en styrke. Studierne er få, men formentlig med overlap i nogle af de inkluderede RCT-studier. Der er en betydelig heterogenitet i studierne, deriblandt ift. aldersgruppe, etnicitet, befolkningsgrupper, geografi, metode og mål. Dette kan gøre dem svære at sammenligne og ekstrapolere til brug i almen praksis, men til gengæld giver det nogle forskellige perspektiver, der kan være med til at støtte ved valg af dosering.

Vores gennemgang har betydelige begrænsninger. Der er få studier med den beskrevne heterogenitet. Da der er så få studier medfører det, at der kun er få doseringer at sammenligne med. Vi har forsøgt at inkludere studier med fokus på 25(OH)D koncentrationen, hos raske, men på trods af dette omhandler mange af RCT'er inkluderet i de 7 reviews specifikke subgrupper af ikke-raske. Flere af studierne vi har med, kan man diskutere om ikke skulle have været ekskluderet. For en mere grundig gennemgang kunne man med fordel have foretaget en mere omfattende søgning og også gennemgået referencelister mhp. at finde flere studier. Vi kunne have ønsket flere inkluderede studier med sammenligning flere forskellige doseringer og evt. administrationsformer, dette kunne opnås ved. f.eks. ikke at ekskludere på baggrund af forskellige sygdomme og derved få flere med.

Fund af 25(OH)D-stigning per μg D3 varierer fra ca 0,5 til 2,5 i de forskellige studier. Fundene ligger dog tæt på hinanden og tæt på det, der fremgår af andre studier og officielle vejledninger. Variabiliteten kan til dels forklares med forskellige studiepopulationer, dosis anvendt i studie, baseline m.fl. (22). Der er stor enighed om aftagende effekt med stigende dosis. Der er mellem studierne forskel på hvad der anbefales både ift. dosis og administrationsform. Dette behøver ikke at være udtryk for, at flere af dem tager fejl, men kan lige så vel pege på at der er flere behandlingsregimer, der muligvis er ligeværdige.

Mange studier rapporterer ikke compliance til D-vitamin tilskud, hvilket også kan være medvirkende til variabiliteten i forskellige studier(23)

De fleste af studierne omhandler korrektion af D-vitamin, og ikke hvad vedligeholdelsesdosis bør være, hvilket også er meget relevant for at kunne lave anbefalinger om behandling og opfølgning.

Dog er der enighed om at der opnås steady state efter ca 6-8 uger, hvorfor man kan lade sig vejlede af opfølgende kontrolblodprøver (22,24).

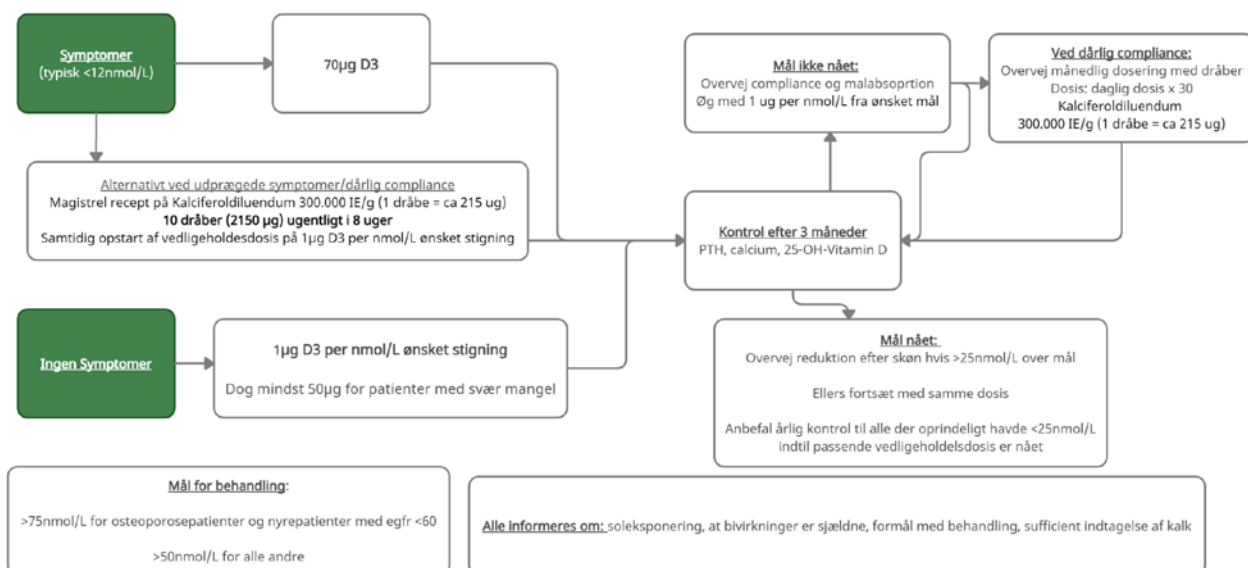
Flere studier viser at en relativ lav dosis kan korrigere 25(OH)D. Dette fremgår også af flere af de studier vi har gennemgået. Og også i et finsk studie opnåede alle 25(OH)D > 50nmol/l ved 20 µg/dg (25). Et andet studie viste at 15 µg/dg i 22 uger, korrigerede 25(OH)D hos >99% af studiepopulationen (26). Hos nogle grupper kan der dog være behov for højere doser og også at man tager hensyn til compliance. I et studie med somaliske raske kvinder i Sverige, gav et tilskud på 40µg/dg gennem 3 mdr en stigning på 29 nmol/l, hvilket bragte dem op i sufficient niveau. Der var dog stor frafald ved undersøgelsen. (27) Overvægtige har muligvis også brug for højere doser for samme effekt(28,29).

Der synes at være vide rammer for dosering af D3 og risikoen synes lav. Det er så lavt at risikoen er så lav at man overvejer om vejledningerne kan forenkles mere i retning af "one size fits all" med f.eks. en højere dosis, eller et anbefalet dosisinterval, hvor klinikerne frit kan skønne ud fra, ud fra erfaring, forventet compliance, etnicitet, forventet lyseksponering m.fl. og så senere kan følge op.

Konklusion

Ud fra studie gennemgang har vi følgende almen praksis nyttig viden:

- 25(OH)D anvendes til vurdering af D-vitamin-status.
- Målniveauet er omdiskuteret, men der er stor enighed om at der skal behandles ved 25(OH)D < 50. der kan argumenteres for at det er mere optimalt at komme >75 nmol/l.
- 25(OH)D opnår steady-state efter ca. 6-8 uger.
- Dosis-respons-sammenhæng, hvor effekten dog aftager i grad med stigende dosis.
- D3 har bedre effekt end D2
- Nogle studier peger på at effekten af D-vitamin-tilskud stiger betydeligt med alderen.
- Der er fundet forskellige værdier ift. 25(OH)D-stigningen ved D-vitamin-tilskud. Groft estimeret ligger de i omegnen af 0,5 til 2,5 nmol/l/ per µg/dg, med enkelte studier der afviger derfra.
- Flere studier tyder på at en lav-moderat dosis omkring 10-20 µg/dg vil korrigere 25(OH)D hos langt de fleste.
- Det klinisk observerede behov for D-vitamin, er ofte højere end det estimerede ud fra ekstrapolering.
- Muligvis mindre øgning ved samtidig calciumbehandling.
- Effekten er større ved lav baseline. Jo højere 25(OH)D jo mindre effekt af tilskud.
- Der kan være mange potentielle følger af lavt D-vitamin. De fleste er dog langsigtede, hvorfor behandlingen af lavt D-vitamin i høj grad drejer sig om at forebygge langsigtede komplikationer.
- Hudfarve og etnicitet kan have indflydelse på D-vitaminstatus og respons.
- Der er selv ved høje doser kun beskrevet meget få komplikationer, hvorfor behandling er meget sikker og giver plads til et stort terapeutisk interval.
- Det terapeutiske interval er stort og nogle studier peger på at den kumulative dosis har større betydning for stigning end administrationsvej, -hyppighed og -dosis.
- Der er høj grad af frihed til at vælge
- Der skal tages hensyn til den enkelte pt, ift. compliance, ønsker, hudfarve, etc.



Referencer

1. D-vitamin, mangel - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/knoglevaev-og-vitamin-d/d-vitamin-mangel/>
2. Hansen L, Tjønneland A, Køster B, Brot C, Andersen R, Cohen AS, et al. Vitamin D Status and Seasonal Variation among Danish Children and Adults: A Descriptive Study. 2018 [cited 2021 Mar 11]; Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
3. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>
4. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics - PubMed [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485913/>
5. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D and Fracture Prevention [Internet]. Vol. 38, Rheumatic Disease Clinics of North America. Rheum Dis Clin North Am; 2012 [cited 2021 Mar 11]. p. 107–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525846/>
6. Vitamin D recommendations | International Osteoporosis Foundation [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/vitamin-d-recommendations>
7. Sundhedsstyrelsen [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2010/Rationel-farmakoterapi-6-2010/Sundhedsstyrelsens-anbefalinger-vedroerende-forebyggelse-diagnostik-og-behandling-af-D-vitaminmangel>
8. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]. 2010 May 12 [cited 2021 Mar 11];303(18):1815–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20460620/>
9. Bislev LS, Langagergaard Rødbro L, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Effects of Vitamin D3 Supplementation on Muscle Strength, Mass, and Physical Performance in Women with Vitamin D Insufficiency: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Calcified Tissue International [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Mar 11];103(5):483–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931459/>
10. Malihi Z, Wu Z, Lawes CMM, Scragg R. Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer [Internet]. Vol. 188, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2021 Mar 11]. p. 29–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529281/>

11. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice [Internet]. Vol. 13, *Alternative Medicine Review*. *Altern Med Rev*; 2008 [cited 2021 Mar 10]. p. 6–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18377099/>
12. Webb AR, Engelsen O. Calculated Ultraviolet Exposure Levels for a Healthy Vitamin D Status. *Photochemistry and Photobiology* [Internet]. 2006 [cited 2021 Mar 10];82(6):1697. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16958558/>
13. Checklister ved bedømmelse af litteratur | CFKR [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://cfkr.dk/manualer/checklister/>
14. Mo M, Wang S, Chen Z, Muyiduli X, Wang S, Shen Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the response of serum 25-hydroxyvitamin D concentration to vitamin D supplementation from RCTs from around the globe. Vol. 73, *European Journal of Clinical Nutrition*. Nature Publishing Group; 2019. p. 816–34.
15. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: Serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporosis International*. 1998;8(3):222–30.
16. Whiting SJ, Bonjour JP, Payen FD, Rousseau B. Moderate amounts of vitamin d3 in supplements are effective in raising serum 25-hydroxyvitamin d from low baseline levels in adults: A systematic review. *Nutrients*. 2015 Apr 1;7(4):2311–23.
17. Cashman KD, Fitzgerald AP, Kiely M, Seamans KM. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake-serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. Vol. 106, *British Journal of Nutrition*. 2011. p. 1638–48.
18. Hassan AB, Hozayen RF, Alotaibi RA, Tayem YI. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review. Vol. 64, *Cellular and Molecular Biology*. Cellular and Molecular Biology Association; 2018. p. 8–14.
19. Shab-Bidar S, Bours S, Geusens PPM, Kessels AGH, van den Bergh JPW. Serum 25(OH)D response to vitamin D3 supplementation: A meta-regression analysis. Vol. 30, *Nutrition*. Elsevier Inc.; 2014. p. 975–85.
20. Kearns MD, Alvarez JA, Tangpricha V. Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: A systematic review. Vol. 20, *Endocrine Practice*. *Endocrine Practice*; 2014. p. 341–51.
21. Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: Influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. Vol. 97, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. p. 2606–13.
22. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Janet Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003 Jan 1;77(1):204–10.

23. Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: Influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. Vol. 97, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. p. 2606–13.
24. Heaney RP, Weaver CM. Dietary Reference Intakes Calcium and vitamin D. chapter 5 pp 345-403. Vol. 32, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2003. 181–194.
25. Viljakainen HT, Palssa A, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J. How Much Vitamin D3 Do the Elderly Need? *Journal of the American College of Nutrition*. 2006 Oct 1;25(5):429–35.
26. Cashman KD, Wallace JMW, Horigan G, Hill TR, Barnes MS, Lucey AJ, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009 Jan 5;89(5):1366–74.
27. Osmancevic A, Demeke T, Gillstedt M, Angesjö E, Sinclair H, Abd El-Gawad G, et al. Vitamin D treatment in Somali women living in Sweden – Two randomized, placebo-controlled studies. *Clinical Endocrinology*. 2016 Oct 1;85(4):535–43.
28. Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: A systematic review. Vol. 53, *European Journal of Nutrition*. 2014. p. 367–74.
29. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS ONE*. 2014 Nov 5;9(11).