

Effekter av och risker med D-vitamintillskott

Vetenskapligt underlag inför råd om
D-vitamintillskott

Helena Hallström och Cecilia Nälsén

Denna titel kan laddas ner från: www.livsmedelsverket.se/publicerat-material/.

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 2016

ISSN 1104-7089

Grafisk produktion: Livsmedelsverket

Förord

Rapporten har tagits fram efter beställning från Livsmedelsverkets Råd- och beredskapsavdelning och kommer att användas inför beslut om råd om D-vitamintillskott till grupper som riskerar för låga intag av vitamin D.

Rapporten har skrivits av toxikolog Helena Hallström och nutritionist Cecilia Nälsén, Risk- och nyttovärderingsavdelningen. Litteratursökningar har genomförts tillsammans med Livsmedelsverkets bibliotekarie, Mikaela Bachmann. Rapporten har faktagranskats av toxikolog Ulla Beckman Sundh och nutritionist Irene Mattisson, Risk- och nyttovärderingsavdelningen.

Livsmedelsverket

Per Bergman

Avdelningschef för Risk- och nyttovärderingavdelningen

Innehåll

Förord	3
Förkortningar	5
Sammanfattning	6
Bakgrund och syfte	8
Metod	9
Litteratursökningar	9
Faktorer som bör beaktas vid uppskattning av optimalt intag av D-vitamin	9
Avgränsningar	9
Resultat och diskussion	10
Vilka grupper i befolkningen har risk för att få för låga intag av vitamin D och kan behöva råd om D-vitamintillskott?	10
Effekter, sjukdomar och symtom av låga intag av vitamin D	12
Hur många i befolkningen riskerar för låga intag av vitamin D?	14
Bedöms tillskott vara ett effektivt sätt att motverka risken för D-vitaminbrist?	14
Vilka doser av tillskott skulle riskgrupper behöva inta för att motverka D-vitaminbrist?	15
Effekter, sjukdomar och symtom av höga intag av vitamin D	16
Potentiella riskgrupper vid höga intag av vitamin D	23
Fastställande av UL för intag av vitamin D	25
Finns det risk att individer i befolkningen får för höga intag om tillskott med 20 µg per dag ges till äldre över 75 år och tillskott med 10 µg per dag till övriga riskgrupper?	32
Slutsatser	34
Referenser	35
Bilagor	42
Bilaga 1. Litteratursökningar	42
Bilaga 2. Studier publicerade efter Efsa's utvärdering 2012	44

Förkortningar

COT	Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (UK)
Efsa	European Food Safety Authority
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
IARC	International Agency for Cancer Research
IBS	Irritable bowel syndrome
IOM	The Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine (USA)
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MS	Multipel skleros
NNR	Nordic Nutrition Recommendations
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
RCT	Randomized clinical trial, det vill säga randomiserad klinisk studie
SACN	Scientific Advisory Committee on Nutrition (UK)
SCF	Scientific Committee on Food
UL	Tolerable upper intake level
VKM	Vitenskapskomiteen for mat og miljø (Norge)

Sammanfattning

I de senaste Nordiska näringsrekommendationerna (NNR 2012), rekommenderas ett ökat intag av vitamin D eftersom resultat från flera studier visat på positiva hälsoeffekter utöver betydelsen för benhälsa. Fler kommer att öka sitt D-vitaminintag om den utökade berikningen introduceras, men inte alla kommer att nå upp till rekommendationerna och därför kan råd om extra tillskott behövas till vissa grupper i befolkningen. Resultat från studier har också visat på negativa hälsoeffekter av höga intag av vitamin D.

Rapporten omfattar hälsoeffekter av låga och höga intag av D-vitamin eller nivåer i blodet med särskild inriktning mot vilka grupper som kan behöva D-vitamintillskott. Rapporten kommer att användas som underlag inför beslut om råd om D-vitamintillskott till grupper som riskerar för låga intag av vitamin D.

Riskgrupper

Under vinterhalvåret har fler i befolkningen en ökad risk för låga nivåer av 25(OH)D i blodet (markör för D-vitaminstatus) än under sommarhalvåret. Riskgrupper för låga D-vitaminintag och/eller låga nivåer av 25(OH)D i blodet tas upp i flera sammanställningar gjorda av internationella organisationer (NNR 2012, SACN 2016, Efsa 2016, IOM 2010). Följande nämns som riskgrupper: barn (<2 år) som inte fått vitamin D-droppar, personer som inte vistas i solen, äldre individer (≥ 75 år), personer med övervikt eller fetma, mörk hy eller låga energiintag, individer som undviker livsmedel som är viktiga D-vitaminkällor som fisk och D-vitaminberikade produkter (t ex veganer, vegetarianer eller födoämnesallergiker), personer som använder rikligt med solkräm, har ett försämrat upptag eller har kulturella/religiösa traditioner som kan bidra till en sämre D-vitaminstatus (t ex kvinnor som bär heltäckande klädsel).

Effekter, sjukdomar och symtom av låga och höga intag av vitamin D

Tolkningen av resultaten från studierna både beträffande låga och höga intag av vitamin D försvåras av att forskare anser olika vad som är optimal status och i många studier har både D-vitamin och kalcium givits.

I den systematiska litteraturoversikten som gjordes i samband med framtagandet av de NNR 2012 visades en *skyddande* effekt av vitamin D för benhälsa (frakturer, bentäthet/osteoporos, benmassa, benkvalitet, rakit, osteomalaci), total mortalitet och risk för fall. NNR 2012 kom fram till att det finns en *trolig eller möjlig evidens* att vitamin D minskar risken för uppkomsten av hjärt- och kärlsjukdomar, kolorektal cancer och bröstcancer.

Samtidigt som det inte är bra med ett för lågt intag av vitamin D eller för låga nivåer i blodet finns det risker med för höga intag eller höga nivåer i blodet. Höga intag av vitamin D kan orsaka hyperkalcemi (förhöjd halt av kalcium i blodet) och kan efter en längre tid resultera i förkalkning av mjukdelsvävnader och ge skador bland annat på njurar, blodkärl, hjärta och lungor. Andra negativa hälsoeffekter som rapporterats av höga intag av vitamin D är hyperkalciuri (förhöjd halt av kalcium i urinen) som efter en längre tid kan resultera i bildning av njurstenar, förkalkning av njuren och försämrad njurfunktion samt mag/tarmbesvär.

Det finns studier som visat samband mellan både höga och låga serumnivåer av 25(OH)D och förhöjd risk för total mortalitet. Enligt vissa forskare kan detta samband beskrivas som U- eller omvänt J-

format, vilket tydligt uttrycker att både för låga och för höga nivåer av vitamin D kan öka risken för sjuklighet.

D-vitamintillskott förbättrar D-vitaminstatusen

Resultat från flera studier visar att D-vitamintillskott ökar nivåerna av 25(OH)D i blodet både hos spädbarn, barn, ungdomar, vuxna och äldre, men det finns också studier som inte visar en ökning. Flera studier visar också dos-respons-effekter. Effekten på 25(OH)D-nivåerna varierar och möjliga förklaringsfaktorer är deltagarnas basalnivåer, studielängd, vilken lösning/bärare som ingår i ett supplement, årstidsvariationer, latitud och följsamhet till interventionen.

Intag av D-vitamin enligt rekommendationerna i NNR 2012

Många forskare anser idag att 25(OH)D i blodet bör uppnå 50 nmol/L, medan det finns andra som anser att den optimala nivån ligger betydligt högre. Beräkningsmodeller, där hänsyn tagits till både intag av vitamin D och bildning i huden vid solbestralning, har publicerats för att beräkna vilka nivåer av 25(OH)D som kan uppnås vid olika intag av vitamin D. Genom ett intag på 10 µg/dag är det möjligt att bibehålla nivåerna av 25(OH)D på 50 nmol/L hela året för merparten av befolkningen i Norden, men då förutsätts också utevistelse (i solen) under sommarhalvåret.

NNR 2012 rekommenderar 10 µg/dag till personer som är 2-74 år och 20 µg/dag till personer med liten eller ingen solexponering och till personer som är 75 år och äldre. Vi har för närvarande inte vetenskapligt underlag för att kunna råda till högre intag än NNR's rekommendationer.

Rekommendationerna för vitamin D ska också hos riskgrupper möjliggöra att 25(OH)D-nivåerna bibehålls på 50 nmol/L året runt.

Finns det risk att individer i befolkningen får för höga intag om D-vitamintillskott ges till riskgrupper?

Enligt beräkningar med de nya berikningsförslagen i olika åldersgrupper överskrids inte intaget om D-vitamintillskott med 20 respektive 10 µg per dag ges, men då har det inte tagits hänsyn till intag av andra kosttillskott, till exempel intag av multivitaminer. För barn yngre än 4 år finns osäkerheter då det saknas intagsdata och därför kan inte intaget efter den ökade berikningen beräknas bland de yngsta barnen.

Konklusion

Samtidigt som det inte är optimalt att vissa grupper i befolkningen har för låga intag kan det medföra risker för negativa hälsoeffekter vid höga intag. För den del av befolkningen som inte når upp till 10 respektive 20 µg/dag kan kosttillskott med vitamin D övervägas för att tillsammans med intaget av D-vitamin via maten nå upp till rekommendationerna.

Bakgrund och syfte

Intresset för vitamin D har varit stort både medialt och bland forskare under de senaste åren. Många studier om D-vitaminets positiva hälsoeffekter utöver betydelsen för benhälsa har publicerats. I de senaste Nordiska näringsrekommendationerna (NNR 2012), rekommenderas ett ökat intag av vitamin D eftersom resultat från flera studier visat på positiva hälsoeffekter. En stor del av befolkningen når inte upp till rekommendationerna. Fler i befolkningen kan nå upp till den nya rekommendationen om den ökade berikningen introduceras, men inte alla och därför kan råd om extra tillskott behövas. Resultat från studier har också visat negativa hälsoeffekter av höga intag av vitamin D via kosttillskott. Samtidigt som det inte är optimalt att vissa grupper i befolkningen har för låga intag kan det medföra risker för negativa hälsoeffekter/biverkningar om vissa grupper får för höga intag eller för höga nivåer i blodet.

Rapporten omfattar hälsoeffekter av låga och höga intag av D-vitamin eller nivåer i blodet med särskild inriktning mot vilka grupper som kan behöva D-vitamintillskott. Rapporten kommer att användas som underlag inför beslut om råd om D-vitamintillskott till grupper som riskerar för låga intag av vitamin D. Rapporten ger svar på frågorna:

- Vilka grupper i befolkningen har risk för att få för låga intag av vitamin D och kan behöva få råd om D-vitamintillskott?
- Vilka symtom finns på suboptimala och låga intag av vitamin D och hur många i befolkningen riskerar för låga intag?
- Bedöms tillskott vara ett effektivt sätt att motverka risken för D-vitaminbrist hos grupper som riskerar för låga intag? Hur ser det ut i olika grupper?
- Vilka mängder av tillskott skulle aktuella riskgrupper behöva inta för att motverka D-vitaminbrist?
- Vilka risker finns med höga intag av vitamin D?
- Finns det risk att individer i befolkningen får för höga intag om tillskott med 20 µg per dag ges till äldre över 75 år och tillskott med 10 µg per dag till övriga riskgrupper?

Metod

Litteratursökningar

Litteratursökningar har utförts inom Livsmedelsverkets Risk- och nyttovärderingsavdelning initialt framför allt av bibliotekarie Mikaela Bachmann och därefter har kompletterande sökningar utförts av författarna. Se söksträngar i bilaga 1.

Faktorer som bör beaktas vid uppskattning av optimalt intag av D-vitamin

Nedan tas några faktorer upp som är viktiga att ha kännedom om för att kunna dra slutsatser angående intag av vitamin D.

Analyser av vitamin D

Genom att analysera 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) i plasma eller serum beaktas både bildning i huden och intag via mat och kosttillskott. Tyvärr är det oklart idag vilken nivå som är optimal, men många forskare anser att 25(OH)D-nivåerna bör överskrida 50 nmol/L medan ett mindre antal forskare anser att den optimala nivån bör vara betydligt högre. Risk för brist finns om 25(OH)D-nivåerna ligger under 30 nmol/L. Dessvärre är det stor skillnad i analysresultaten både mellan laboratorier och olika metoder, men ett standardiseringsprogram har arbetats fram och därför har analysmetoderna förbättrats mycket de senaste åren (Cashman et al, 2013).

Begränsningar i studierna

I många studier kombineras vitamin D och kalcium vilket gör det svårt att dra slutsatser om betydelsen av vitamin D. I flera studier har vissa hälsoeffekter varit ”secondary aim” och många studier som ingår i metaanalyser och sammanställningar är heterogena, till exempel ingår olika populationer och olika metoder för bestämning av D-vitaminstatus används och doser och studielängd varierar. Detta medför svårigheter att tolka resultaten från metaanalyser och komma fram till en konklusion.

Avgränsningar

Denna rapport omfattar fördelar för folkhälsan i den friska befolkningen och täcker inte in behandling med vitamin D när det gäller vissa sjukdomar. Behandling med vitamin D inom vården bör utföras enligt Socialstyrelsens rekommendationer. Flera vanliga läkemedel kan påverka absorption och omsättning av vitaminer och mineraler och ingår inte i underlaget.

Resultat och diskussion

Vilka grupper i befolkningen har risk för att få för låga intag av vitamin D och kan behöva råd om D-vitamintillskott?

En genomgång av större publicerade sammanställningar (NNR 2012, Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN 2016), European Food Safety Authority (Efsa 2016), The Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine (IOM 2010)) och enskilda artiklar gjordes och nedanstående riskgrupper identifierades. Riskgrupperna som tas upp i de olika sammanställningarna är relativt lika och skiljer sig inte nämnvärt, men i och med att matvanor, solvanor och befolkningsgrupper varierar i olika länder skiljer sig det hur detaljerat vissa riskgrupper har beskrivits. I genomgången har intag av vitamin D via maten eller nivåer av 25(OH)D i blodet eller båda beaktats. Under vinterhalvåret har fler i befolkningen en ökad risk för låga nivåer av 25(OH)D i plasma/serum än under sommarhalvåret. Många av riskgrupperna som nämns nås av den ökade berikningen och därmed är inte alla riskgrupper aktuella för råd om kosttillskott.

Följande grupper i befolkningen kan ha en ökad risk för låga intag av vitamin D i maten eller låga nivåer av 25(OH)D i blodet:

- Barn (<2 år) som inte fått vitamin D-droppar enligt Livsmedelsverkets rekommendation ”Spädbarn ska från 1-2 veckors ålder få 10 µg vitamin D som tillskott varje dag.”
- Personer med vistas mycket lite eller inte alls i solen.
- Grupper som har matvanor och/eller andra kulturella/religiösa traditioner som kan medföra större risk för vitamin D-brist, till exempel kvinnor som bär heltäckande klädsel.
- Personer som är 75 år och äldre. Rekommenderat intag i NNR 2012 är 20 µg/dag för denna grupp.
- Personer med övervikt eller fetma har ökad risk för låga nivåer av 25(OH)D i blodet.
- Personer med mörk hy. Studier har visat att mörkhyade personer har ökad risk för låga nivåer av 25(OH)D i blodet.
- Personer med ett lågt energiintag (<6.5 MJ/dag) kan ha svårt att täcka behovet av vitamin D (och andra vitaminer och mineraler) genom maten.
- Personer som inte äter fet fisk och D-vitaminberikade produkter.
- Personer som undviker vissa livsmedel (som är viktiga D-vitaminkällor) eller har ett försämrat upptag till exempel på grund av födoämnesallergi eller annan sjukdom.
- Personer som äter veganskt eller vegetariskt. Veganer behöver kosttillskott med vitamin D under hela året och vegetarianer kan behöva kosttillskott med vitamin D under vintern.
- Personer som använder rikliga mängder solskyddskräm.

Kommentarer till några av punkterna

Sol och solskyddsmedel

Solen är den viktigaste källan till vitamin D för merparten av befolkningen. Vid solexponering (juni-juli) av ansikte, armar och händer (25 % av kroppsytan) i 6-8 minuter (personer med ljus hud) eller 10-15 minuter (personer med mörk hud) 2-3 gånger per vecka bildas mängder som motsvarar ett intag av 5-10 µg vitamin D (NNR 2012).

Solskyddsmedel förhindrar bildningen av vitamin D i huden (Matsuoka et al, 1987), men det finns resultat från studier som visar att de som använder solskyddsmedel har högre 25(OH)D-nivåer i blodet än de som inte använder solskyddsmedel (Hansen et al, 2016). Detta skulle kunna bero på att de vistas mer utomhus än personer som inte använder solskyddsmedel eller att de använder en mindre mängd solskyddsmedel än rekommenderat vilket medför att bildningen av vitamin D i huden inte förhindras.

D-vitaminstatus i den äldre befolkningen

Äldre personer som bor på vårdinrättningar med ingen eller liten solexponering har en ökad risk för låga nivåer av 25(OH)D i blodet (NNR 2012). Med åldern minskar också mängden 7-dehydrokolesterol i huden och omvandlingen blir mindre effektiv vilket gör att mindre mängd vitamin D kan bildas i huden. Trots det har resultat från studier visat att äldre individer som bor hemma har samma eller högre nivåer än yngre individer (Andersen et al, 2005; Steingrimsdottir et al, 2005). Matvanorna varierar också med åldern och äldre personer äter mer fisk än yngre och vilket leder till att D-vitaminintaget blir högre hos äldre (i medeltal bidrar fisk till 30 % av matens intag av D-vitamin) (Riksmaten vuxna 2010-11).

Etnicitet och hudfärg

I den brittiska sammanställningen från SACN (2016) nämns att etniska grupper med mörk hud har en ökad risk för låga nivåer av 25(OH)D i blodet. Vidare påpekas att mörk hud är en av flera faktorer tillsammans med kulturella/religiösa faktorer (till exempel att bära heltäckande klädsel) och biologiska faktorer (till exempel genetisk bakgrund) som kan påverka 25(OH)D-nivåerna (SACN 2016). I den systematiska litteraturöversikten till NNR 2012 nämns att det inte finns belägg för att rekommendera olika intag beroende på etnicitet (Lamberg-Allardt et al, 2013).

Övervikt och fetma

Det finns flera studier som visar att personer med övervikt och fetma har större risk för låga nivåer av 25(OH)D i blodet (Snijder et al, 2005). Enligt SACN finns i nuläget inte tillräckligt med data för ge en annan rekommendation till personer med övervikt eller fetma än till normalviktiga (SACN 2016). Även i den systematiska översikten till NNR 2012 nämns att det inte finns belägg för att rekommendera ett högre intag av vitamin D till överviktiga än till normalviktiga individer (Lamberg-Allardt et al, 2013).

Övrigt

Resultat från studier har visat att genetiska skillnader påverkar nivåer av 25(OH)D i blodet och därför kan en del av befolkningen ha lägre eller (eventuellt högre) nivåer av 25(OH)D beroende på

genuppsättning (Ahn et al, 2010; Wang et al, 2010). För att kunna ge råd till denna grupp krävs fler studier.

Effekter, sjukdomar och symtom av låga intag av vitamin D

Följande text baseras främst på NNR 2012 och den systematiska litteraturöversikten som gjordes i samband med framtagandet av NNR som omfattade sammanställningar av reviews och RCTs (NNR 2012; Lamberg-Allardt et al, 2013). För RCTs inkluderades enbart studier från Europa och Nordamerika. Studierna i den systematiska översikten var heterogena vilket försvårade tolkningen. Nedan är NNR's slutsatser av de studier som ingick. Det finns också andra organisationer som inte gjort samma tolkning vilket kan bero på till exempel vilka populationer som ingått och vilken evidensgradering som tillämpats.

Vitamin D ingår i ett stort antal biologiska processer i kroppen och receptorer för vitamin D finns i många celltyper. Under senare år har därför också forskning omfattat D-vitaminets betydelse för uppkomsten av andra typer av sjukdomar (och utfall) utan koppling till benhälsa, som cancer, hjärt- och kärlsjukdomar, autoimmuna sjukdomar (till exempel diabetes typ 1 och 2, MS, IBS, psoriasis), infektioner (till exempel TBC), muskelstyrka och graviditetsutfall.

25(OH)D-nivåer i blodet i olika studier

Nivåerna av 25(OH)D i serum eller plasma när negativa hälsoeffekter uppstår skiljer sig mellan studier, men flera studier visar på negativa hälsoeffekter vid nivåer under 50 nmol/L eller lägre. Om 25(OH)D-koncentrationerna ligger under 30 nmol/L finns en ökad risk för bristsymtom kopplade till benmineralisering och benhälsa. Fastställande av 25(OH)D-nivåer när negativa hälsoeffekter uppstår försvåras ytterligare av metodproblematiken i och med att det kan vara stor skillnad i analysresultaten både mellan laboratorier och olika metoder. I texten nedan nämns cut-off-nivåer från några sammanställningar och studier, men studierna är heterogena och spretiga och baserade på olika populationer och i många randomiserade kliniska studier ges både D-vitamin och kalcium och därför finns mycket oklarheter vid vilka nivåer av 25(OH)D i blodet där risken för negativa hälsoeffekter ökar.

Resultat från kliniska studier har visat en ökad risk för rakit (engelska sjukan) hos barn vid 25(OH)D-nivåer i blodet under 27.5 nmol/L. Rakit karaktäriseras av försämrad benmineralisering vilket kan ge skelettförändringar och tillväxthämning. Dessa studier baseras på populationer med lägre intag av kalcium än befolkningen i Sverige och därför finns en osäkerhet beträffande denna nivå. En försämrad benmineralisering kan hos vuxna leda till osteomalaci (benuppmjukning) vilket kan innebära diffus värk i muskler och ben, och frakturer. Långvarig D-vitaminbrist kan ge lägre bentäthet och särskilt hos äldre individer leda till osteoporos med en ökad risk för frakturer. Färre frakturer hos äldre individer har visats vid 25(OH)D-nivåer i blodet mellan 40 och 74 nmol/L.

Resultat från kohorter och fall-kontrollstudier visade att 25(OH)D nivåer under 37.5 eller under 50 nmol/L ökade risken för hjärt- och kärlsjukdomar.

Vitamin D och hälsoeffekter

I den systematiska genomgången som gjordes i samband med NNR 2012 kunde en *skyddande effekt* (convincing/conclusive evidence) av vitamin D visas för:

- benhälsa (frakturer, bentäthet/osteoporos, benmassa, benkvalitet, rakit, osteomalaci)
- total mortalitet
- risk för fall

Effekten var mer uttalad hos individer med låga basalnivåer av 25(OH)D i blodet (<50 nmol/L). De flesta studier som gav denna skyddande effekt omfattade ett kombinerat intag av vitamin D och kalcium.

I den systematiska litteraturöversikten inför NNR 2012 gjordes också en genomgång av sjukdomar/tillstånd som nämns nedan. Resultat från studierna visar att vitamin D kan minska risken för vissa sjukdomar eller att det finns ett samband med låga nivåer av 25(OH)D i blodet och ökad risk för vissa sjukdomar medan resultat från andra studier inte visar någon skyddande effekt eller att studierna är motsägelsefulla.

NNR 2012 kom fram till att det finns en *trolig eller möjlig evidens* (probable evidence eller suggestive evidence) att vitamin D minskar risken för uppkomsten av:

- hjärt- och kärlsjukdomar
- kolorektal cancer
- bröstcancer

och förbättrar muskelstyrkan hos personer med låga basalnivåer av 25(OH)D.

NNR 2012 kom fram till att det *inte finns en övertygande evidens*, att studierna är motstridiga eller att det finns för få studier (no consistent evidence, inconclusive evidence, limited and inconclusive, limited evidence) att vitamin D minskar risken för uppkomsten av följande sjukdomar/tillstånd:

- totala antalet cancerfall
- prostatacancer
- diabetes typ 1 och typ 2
- graviditet och graviditetsutfall (till exempel preeklampsi, prematur födelse, låg födelsevikt och graviditetsdiabetes)
- högt blodtryck
- påverkan på kroppsvikt
- infektioner

Fler studier krävs och ett flertal RCTs är på gång och resultat kommer att presenteras under de närmaste åren (Autier et al, 2014).

Hur många i befolkningen riskerar för låga intag av vitamin D?

Med intagsdata från Livsmedelsverkets matvaneundersökningar beräknades andel barn och vuxna som riskerar ett för lågt intag från maten. Riksmaten barn 2003 omfattar barn som är 4, 8 och 11 år och Riksmaten vuxna 2010-11 omfattar vuxna 18-80 år. Resultat från Riksmaten barn visar att 92 % har ett intag av vitamin D under genomsnittsbehovet (<7.5 µg/dag) och bland vuxna har 67 % ett intag under genomsnittbehovet. En utökad berikning är planerad och enligt scenarioräkningar skulle då andelen som har ett intag under genomsnittsbehovet minska till 35 % bland barnen och till 29 % bland vuxna.

Bedöms tillskott vara ett effektivt sätt att motverka risken för D-vitaminbrist?

Resultat från flera studier visar att supplementering med vitamin D ökar nivåerna av 25(OH)D i blodet både hos spädbarn, barn, ungdomar, vuxna och äldre (Cranney et al, 2007; Cashman et al, 2011a), men det finns också studier som inte visar en ökning (Cashman et al, 2008, 2011a). Flera studier visar också dos-respons-effekter (Cranney et al, 2007). Effekten på 25(OH)D-nivåerna varierar och möjliga förklaringsfaktorer är deltagarnas basalnivåer, årstidsvariationer, latitud och följsamhet (NNR 2012). Chung et al drog slutsatsen med resultat från en systematisk review att effekten på 25(OH)D-nivåerna påverkas av deltagarnas basalnivåer (≤ 40 nmol/L vs >40 nmol/L) och studielängden (≤ 3 månader vs >3 månader) (Chung et al, 2009). Resultaten omfattade studier på barn och vuxna och doserna varierade mellan 5 och 125 µg/dag.

Barn, ungdomar, gravida och vuxna under 50 år

Cranney et al redovisade i en systematisk review en ökning av 25(OH)D i blodet med 8 nmol/L vid supplementering med 5 µg/d vitamin D, 16.5 nmol/L vid supplementering med 15 µg/d vitamin D och med 60 nmol/L vid supplementering med 50 µg/d vitamin D hos barn och ungdomar (Cranney et al, 2007). I samma review visades bland gravida och ammande kvinnor ökade 25(OH)D-nivåer hos de ammande kvinnorna och i barnens navelsträngsblod vid supplementering med 25 µg vitamin D/dag (D₃). I en systematisk review (Cashman et al, 2011b) där deltagare (8-50 år) från länder som ligger i norra Europa (norr om latitud 49.5) ingick redovisades stora skillnader i effekten på 25(OH)D i blodet med ökning på 10-38 nmol/L (Ala-Houhala et al, 1988; Barnes et al, 2006; Viljakainen et al, 2009), sänkningar på 5-20 nmol/L (Cashman et al, 2008) eller ingen effekt (Cashman et al, 2011a). Studielängden varierade mellan åtta veckor till över ett år och blodprover för bestämning av 25(OH)D-nivåer var insamlade under vinterhalvåret.

Vuxna över 50 år

Resultat från en systematisk review av Cashman et al visade en ökning av 25(OH)D-nivåerna med 9-30 nmol vid supplementering med 5-45 µg/dag vitamin D hos deltagare i åldern 50-85 år (Cashman et al, 2011b). Effekten var större bland deltagare med låga basalnivåer.

Bärare av vitamin D i ett kosttillskott

Grossman et al redovisade i en systematisk review att det är väsentligt vilken lösning/bärare som ingår i ett supplement (Grossman och Tangpricha, 2010). Vitamin D i en oljelösning gav en större effekt på 25(OH)D-nivåerna i blodet än vitamin D i pulverform eller i etanollösning.

Övrigt

Meyer et al anser att det är oklart med nyttan av supplementering med vitamin D och att rekommendationer i nuläget inte kan ges för att minska risken för kroniska sjukdomar som cancer, hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes (Meyer et al, 2015). Däremot anser Meyer et al att individer med mycket låga nivåer av 25(OH)D (<30 nmol/L) och därmed en ökad risk för negativ påverkan på benhälsan ska rekommenderas kosttillskott med vitamin D.

I en sammanställning (omfattar studier på barn och ungdomar) från European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition dras liknande slutsatser att det inte finns tillräckligt med belägg för att rekommendera supplementering med vitamin D för andra hälsoeffekter än effekter på benhälsan hos spädbarn, barn och ungdomar (Braegger et al, 2013). ESPGHAN anser att bland riskgrupper kan supplementering med vitamin D behöva övervägas också efter ett års ålder. Som riskgrupper nämns: ammade spädbarn som inte får D-droppar, barn och ungdomar med mörk hud som bor i Norra Europa, barn och ungdomar som inte vistas i solen och barn med obesitas.

Vilka doser av tillskott skulle riskgrupper behöva inta för att motverka D-vitaminbrist?

Efter den ökade berikningen kommer fler i befolkningen att höja sitt intag av vitamin D och nå upp till 10 µg/dag och därmed förbättra sin D-vitaminstatus. Det är önskvärt att först se vad berikningen ger beträffande D-vitaminstatus och därefter ta ställning till om råd om tillskott behövs.

Många forskare anser idag att 25(OH)D i serum/plasma bör uppnå 50 nmol/L (NNR 2012, IOM 2010, Efsa 2016), medan det finns andra som anser att den optimala nivån ligger betydligt högre. Beräkningsmodeller har publicerats för att beräkna vilka nivåer av 25(OH)D i blodet som kan uppnås vid olika intag av vitamin D. I beräkningsmodellerna har det tagits hänsyn både till intaget och bildningen i huden vid solbestrålning (NNR 2012; Cashman et al, 2015), se tabell 1. Genom ett intag på 10 µg/dag är det möjligt att bibehålla nivåerna av 25(OH)D på 50 nmol/L hela året för merparten av befolkningen i Norden (NNR 2012), men då förutsätts också utevistelse (i solen) under sommarhalvåret.

Effekten av D-vitamin i dos-responsstudier kan variera beroende på population, latitud, årstid och basalnivåer av 25(OH)D. En mindre ökning visade två meta-regressionsanalyser baserade på data från 52 RCTs som omfattade barn och vuxna gjorda i flera olika länder och vid olika årstider - för varje µg vitamin D som intogs ökade 25(OH)D koncentrationerna med respektive 0.64 och 0.53 nmol/L (Cranney et al, 2007; Seamans och Cashman, 2009). Ytterligare en regressionsanalys (baserat på en studie vuxna män vid latitud 41.2°N under vintern) visade en ökning i samma storleksordning (0.7 nmol per µg vitamin D) (Heaney et al, 2003). Mer omfattande ökning har visats i regressionsanalyser baserade på europeiska studier (latitud 51-60°N) under vintern med ökning på 1.55-2.43 nmol/L per µg vitamin D (Cashman et al, 2008, 2009, 2011b; Viljakainen et al, 2009).

Tabell 1. Beräkning av 25(OH)D-nivåer i blodet vid olika D-vitaminintag och viss utevistelse

Intag av vitamin D (µg/d)	Beräkningsmodell	
	Cashman et al, 2015	NNR 2012
	S-25(OH)D (nmol/L)	S-25(OH)D (nmol/L)
0	34.4	38.8
4	39.9	44.7
6	42.9	47.9
9	48.0	53.3

S=serum

NNR 2012 rekommenderar 10 µg/dag till personer som är 2-74 år och 20 µg/dag till personer med liten eller ingen solexponering samt till personer som är 75 år och äldre. För närvarande finns inte vetenskapligt underlag för att kunna råda till högre intag än NNR's rekommendationer.

Rekommendationerna för vitamin D ska också hos riskgrupper möjliggöra att 25(OH)D-nivåerna överskrider 50 nmol/L året runt (NNR 2012, SACN 2016).

För den del av befolkningen som inte når upp till 10 respektive 20 µg/dag kan kosttillskott med vitamin D övervägas för att tillsammans med intaget av D-vitamin via maten nå upp till rekommendationerna.

Effekter, sjukdomar och symtom av höga intag av vitamin D

Litteraturen angående negativa och positiva hälsoeffekter av vitamin D är omfattande. Följande text bygger till största delen på översikter från främst Efsa, SACN, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT), IOM, Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) och NNR 2012, men i några fall har också originalartiklar tagits med.

De nyare originalstudier (publicerade från och med 2012 till och med juni 2016) inom området som identifierats genom litteratursökningar redovisas och diskuteras kortfattat där ny information påträffats. RCTs prioriteras och studier på försöksdjur kommer inte att beröras.

I rapporten har framför allt effekter efter supplementering med vitamin D eller dess analoger beaktats. I många studier förekommer också kombinationer med tillskott av kalcium alternativt endast dessa kombinationer. I detta sammanhang är det viktigt att påpeka att kombinationsstudier kan uppvisa *andra* resultat med avseende på toxiska effekter/biverkningar än studier av enbart vitamin D. I vissa fall (som till exempel när det gäller fall och frakturer) har ändå sådana studier tagits med och kommenterats, men eftersom frågan gäller vitamin D så är det studier av vitamin D enbart, som ligger till grund för huvudinriktningen på rapporten. En osäkerhet i många studier är hur mycket solexponering som deltagarna fått. Detta kan bidra till att det är svårt att jämföra studier. Biverkningar/negativa hälsoeffekter har rapporterats på olika sätt, exempelvis i interventionsstudier i vilka man undersökt effekten av supplementering med vitamin D med avseende på olika hälsoutfall.

Källor till information om toxiska effekter och biverkningar av vitamin D

Ett antal fall av D-vitaminförgiftning efter höga doser i medicinskt syfte eller efter överdriven användning av kosttillskott har rapporterats i litteraturen. Från dessa fallrapporter framgår att serumkoncentrationer av 25(OH)D från 300 nmol/L till mer än 1000 nmol/L varit förknippade med förgiftning. Mestadels rör det sig om längre tids exponering (månader och till och med år), men det finns också fall som uppstått efter kortare tids exponering (från några dagar till några veckor) (COT 2015).

Den information man kan få från fallrapporter är sällan tillräcklig för att använda i riskvärdering. Biverkningar/negativa hälsoeffekter rapporterade i interventionsstudier i vilka man undersökt effekten av supplementering med vitamin D i grupper i populationen med avseende på olika hälsoutfall ger oftast bättre information angående doser och behandlingstider än fallrapporterna. I vissa interventionsstudier har man även mätt de serumkoncentrationer av 25(OH)D som varit förknippade med rapporterade biverkningar/negativa hälsoeffekter. Dessa interventionsstudier varierar i upplägg, men endast i ett fåtal av dem gavs doser av vitamin D som överskred 100 µg/dag. De flesta av de studier i vilka höga doser av vitamin D tillfördes, pågick dessutom sällan under längre tid än ett par månader. Bara i två studier (Heaney et al, 2003; Barger-Lux et al, 1998) tillfördes vitamin D *enbart* (det vill säga inga tillskott med kalcium tillfördes samtidigt) i doser ≥ 100 µg/dag under minst två månader. Även lägre doser gavs i dessa studier.

Hyperkalcemi

Efsa (2012) slår fast att exponering för ”höga doser av vitamin D kan leda till ett ökat upptag av kalcium från tarmen och mobilisering av kalcium från skelettet”. Följden blir hyperkalcemi (förhöjd halt av kalcium i blodet), vilken är den allra mest väletablerade effekten som först uppträder efter höga intag av vitamin D. Hyperkalcemi anses också vara den huvudsakliga kritiska effekten (det vill säga den första negativa hälsoeffekt som observeras vid gradvis ökande dos) till följd av höga intag av vitamin D. Scientific Committee on Food (SCF), (2002) har definierat hyperkalcemi som >2.75 mmol kalcium per liter serum.

Hyperkalcemi kan bland annat yttra sig som trötthet, svaghet i muskulaturen, anorexi, kräkningar, förstoppning, hjärtklappning och viktnedgång. Hyperkalcemi under längre tid till följd av hypervitaminos D kan leda till förkalkning av mjukdelsvävnader och ge skador bland annat på njurar, blodkärl, hjärta och lungor.

Tolerable upper intake level (UL) för vitamin D som av Efsa, 2012 (och även av IOM, 2010) fastställts till 100 µg per dag baseras på risken för hyperkalcemi. Vad som i Efsa's utvärdering avses med ”höga intag” är dock inte väl definierat. Eftersom få kliniska studier har rapporterat om hyperkalcemi det svårt att med säkerhet ange lägsta dos (LOAEL) och tänkbar duration. Med utgångspunkt från de studier som rapporterat biverkningar i samband med supplementering med vitamin D förefaller prevalensen för hyperkalcemi att vara låg. UL baseras på ett NOAEL på 250 µg per dag - medelvärde av de högsta givna doserna i två kliniska studier (Barger-Lux et al, 1998; Heaney et al, 2003). I dessa två studier undersöktes enbart vitamin D det vill säga det förekom ingen kombination med kalcium. Dessa studier refereras senare i rapporten.

Efsa (2012) kom i sin utvärdering också fram till att det i litteraturen finns stora variationer rapporterade angående nivåerna av 25(OH)D som har visat samband med förekomst av hyperkalcemi. Detta medför att koncentrationen av 25(OH)D i serum eller plasma inte kan användas för att prediktera risken för hyperkalcemi. I de flesta kliniska studier som undersökt hyperkalcemi i samband med höga intag av vitamin D har dock serumnivåer av kalcium rapporterats.

IOM (2010) uppger i sin utvärdering att: “doser som underskrider 10000 IE/dag (det vill säga 250 µg/dag) normalt inte uppvisat samband med toxiska effekter medan doser på 50000 IE/dag (det vill säga 1250 µg/dag) eller högre under flera veckor eller månader frekvent satts i samband med toxiska biverkningar vilka omfattar dokumenterad hyperkalcemi.”

I en Cochranerapport angående supplementering med vitamin D och samband med mortalitet (Bjelacovic et al, 2014) framgår att man i en metaanalys av 15 kliniska studier med totalt 11323 deltagare inte kunde finna något samband mellan supplementering med vitamin D och uppkomst av hyperkalcemi. Inga uppgifter om resultat från kombinationer mellan vitamin D och kalcium omnämns i detta sammanhang. Däremot fann man ökad risk för hyperkalcemi efter intag av *calcitriol eller alfakalcidol* (aktiva former av vitamin D) (RR 3.18; 95 % CI 1.17-8.68) - baserat på resultat från sammanlagt 710 deltagare i studierna av Dukas, (2004), Gallagher, (2001) och Ott och Chesnut, (1989). En ökad risk för hyperkalcemi kunde också observeras i några studier med calcitriol enligt en Cochranerapport angående supplementering med vitamin D och prevention av frakturer av Avenell et al, 2014 (vilket kan förklaras med att delvis samma studier ingick även i denna rapport). Se även avsnittet om Frakturer.

Resultaten beträffande hyperkalcemi från Bjelacovic et al, (2014) motsägs dock av resultaten från en mer omfattande metaanalys av 37 kliniska studier (n=17801 deltagare). I denna metaanalys kom Malihi et al, (2016) fram till att långtidsbehandling med vitamin D ökar risken för hyperkalcemi i jämförelse med placebo, men risken för att utveckla hyperkalcemi tycks enligt denna metaanalys inte vara beroende av given dos, duration, koncentrationen av 25(OH)D vid start (det vill säga baseline) eller samtidig behandling med kalcium. Författarna påpekar dock att även om inte samtidig supplementering med kalcium påverkar risken, så var det tydligt att den kumulativa incidensen av hyperkalcemi var mycket högre i studier med kalcium i båda försöksarmarna än i studier som inte hade det. Slutsatsen av detta blev att kalcium tycks öka risken för hyperkalcemi i mycket högre grad än vitamin D.

Sammanfattningsvis finns således för närvarande en del oklarheter beträffande uppkomst av hyperkalcemi i samband med supplementering med vitamin D.

Hyperkalciuri

När kalciumnivån i serum är högre än 3 mmol/L, så överskrider njurens förmåga att återabsorbiera kalcium och detta kan medföra hyperkalciuri det vill säga en förhöjd koncentration av kalcium i urinen. Hyperkalcemi kan således också leda till hyperkalciuri. Hyperkalciuri definieras som en utsöndring av mer än 250 mg kalcium/d i urinen hos kvinnor och 275-300 mg/d hos män (SACN 2016). Hyperkalciuri under lång tid kan resultera i bildning av njurstenar, förkalkning av njuren och försämrad njurfunktion.

Liksom när det gäller hyperkalcemi kom Malihi et al, (2016) i en metaanalys fram till att långtidsbehandling med vitamin D ökar risken för hyperkalciuri i jämförelse med placebo, men att risken för att utveckla hyperkalcemi inte verkar vara beroende av given dos av vitamin D, duration,

koncentrationen av 25(OH)D vid baseline eller samtidig behandling med kalcium. Denna analys byggde på 14 kliniska studier.

Ingen ökad risk för njurstenar efter långtidsbehandling med vitamin D med eller utan kalcium kunde observeras i en analys av 9 kliniska studier i samma publikation. Författarna anser dock att flera stora kliniska studier behövs för att verifiera dessa resultat.

Det kan också nämnas att Ferraro et al, 2016, som gjort analyser på deltagarna i två stora prospektiva amerikanska kohortstudier (n=193551), inte fann någon statistiskt påvisbar skillnad för risken att bilda njurstenar hos deltagare som intagit 25 µg vitamin D per dag jämfört med deltagare som intagit mindre än 2.5 µg vitamin D per dag. Författarna påpekar dock att man inte kan utesluta att det kan finnas högre risker med högre doser än de studerade.

Andra negativa hälsoeffekter av höga intag av vitamin D

Förutom hyperkalcemi och hyperkalciuri har framför allt följande tillstånd/sjukdomar diskuterats i samband med exponering för höga doser av vitamin D:

- Fallskador
- Frakturer
- Cancer – speciellt prostatacancer och pankreascancer

Dessutom har många studier om vitamin D och samband med mortalitet publicerats. När det gäller mortalitet har både total (alla orsaker) och specifik (det vill säga till följd av en speciell orsak) studerats.

Det finns också uppgifter om gastrointestinala besvär i samband med supplementering med vitamin D.

Eftersom de flesta studier när det gäller fall och frakturer har utförts för att undersöka eventuella *preventiva effekter* diskuteras några av dessa studier nedan, men gällande positiva hälsoeffekter av vitamin D hänvisas främst till det tidigare avsnittet i rapporten där NNR's slutsatser om vitamin D och hälsoeffekter redovisas.

Risk för fall

Supplementering med vitamin D används ofta i preventivt syfte för att förebygga fall, men metaanalyser av de studier som gjorts av detta har uppvisat motsägelsefulla resultat. Bolland et al, (2014) visade i en metaanalys av 20 randomiserade kliniska studier (n=29535 deltagare), att fallfrekvensen inte reducerades efter intag av vitamin D (med eller utan kalciumtillskott). Cut-off för effekt var satt till 15 % eller mer.

Zheng et al, (2015) kunde inte heller i en metaanalys av 9 studier på äldre individer generellt visa någon fördel med vitamin D-terapi avseende risken för fall. Däremot fann författarna indikationer på att höga nivåer av 25(OH)D skulle kunna öka risken för fall. En interventionsstudie av kvinnor i Australien av Sanders et al (2010) visade en ökad risk för fall hos kvinnor som fått vitamin D i dosen 12500 µg en gång per år under 3-5 år jämfört med kvinnor som fått placebo under denna tid. Slutsatsen Zheng et al drog av metaanalysen är att det behövs flera randomiserade kontrollerade kliniska studier av fall med olika dosnivåer av vitamin D för att definitivt kunna lösa denna fråga.

Halfon et al menar dock i en översiktsartikel från 2015, att det finns belägg för samband mellan vitamin D supplementering och reducerad risk för fall beroende på direkta effekter på muskelcellerna. Dessutom anser författarna att det är klarlagt att supplementering med vitamin D (från 20 µg per dag

och högre doser) har visat förbättrad muskelstyrka och gångförmåga speciellt hos äldre patienter. Författarna framhåller också att låg status för vitamin D har samband med en ”skör fenotyp” och att det är skälet till att många myndigheter rekommenderar att sköra patienter ska behandlas med vitamin D.

Frakturer (inklusive biverkningar som nämnts i studier av frakturer)

Ett stort antal studier (både observationsstudier och interventionsstudier) har utförts för att komma fram till om man kan ge rekommendationer beträffande supplementering med vitamin D (och oftast även i kombination med kalcium) för prevention av frakturer.

En omfattande analys (Lips et al, 2014) av 19 randomiserade kliniska studier av vitamin D med eller utan tillskott av kalcium visade en minskad incidens av frakturer i 7 studier, ingen förändring av incidensen i 10 studier och en ökad incidens av frakturer i 2 studier (Sanders et al, 2010 som nämnts ovan och Smith et al, 2007). I de sistnämnda studierna tillfördes vitamin D i höga doser (administrerade som *en* årlig dos). Vidare kunde man slå fast att supplementering med vitamin D *enbart* inte var effektivt och att supplementering med kombinationer mellan vitamin D och kalcium uppvisade inkonsistenta resultat beträffande frakturprevention. Inga positiva resultat kunde dock visas när det gällde prevention av frakturer i ryggen. Sammanfattningsvis kan, enligt Lips et al (2014), supplementering med vitamin D i doser om 20 µg/dag *i kombination med tillskott av kalcium* reducera incidensen av frakturer (med undantag av ryggfrakturer), speciellt hos äldre personer som har låg D-vitaminstatus, lågt kalciumintag och är följsamma i sin medicinering. Reduktionen i incidensen av frakturer har för nämnda grupp uppskattats till ca 10-20%.

Att låga serumkoncentrationer av 25(OH)D skulle kunna ha samband med en ökad incidens av fall och/eller frakturer är biologiskt plausibelt, men när det gäller biologiska mekanismer som skulle kunna förklara varför också *höga* serumkoncentrationer av 25(OH)D skulle kunna ha samband med en ökad incidens av fall och/eller frakturer finns hittills bara spekulationer.

Ofta förekommer flera behandlingsgrupper i interventionsstudierna av frakturprevention, varav en eller flera kan inkludera samtidigt tillskott av kalcium. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har publicerat rapporten: ”Vitamin D och kalcium för att förebygga frakturer” som bygger på Cochrane-rapporten: ”Vitamin D and related vitamin D compounds for preventing fractures resulting from osteoporosis in older people” av Avenell et al, 2014 och slutsatsen i SBU-rapporten (liksom i Cochrane-rapporten) angående negativa hälsoeffekter är: ”Behandling med vitamin D i kombination med kalcium medför en något ökad risk för mag- och tarmbesvär, samt för njursten och njursvikt.”

Dessutom nämns allmänt i den ovan nämnda Cochrane-rapporten att: ”hyperkalcemi är vanligare hos deltagare som fick vitamin D eller analoger med eller utan kalcium än hos deltagare som fick placebo”, men vid närmare analys av antalet biverkningar visar det sig att det är fyra studier med *calcitriol* (det metaboliskt aktiva hormonet 1.25(OH)₂D) som framför allt bidrar till en ökad risk för hyperkalcemi. Den hyperkalcemi som observerades betecknades av författarna vanligtvis som ”mild” (2.6-2.8 mmol kalcium per liter) och prevalensen var låg – 0.86 % i grupper som hade fått någon typ av intervention jämfört med kontrollgrupperna i vilka 0.40 % upptäcktes. Detta motsvarar vad man betecknar som ”en mindre vanlig biverkan”, som (enligt FASS) ”förekommer hos färre än 1 av 100 patienter men hos fler än 1 av 1000 patienter”.

I denna Cochrane-rapport noterades också en ökad risk för njursjukdom. Njursjukdom definierades i detta fall som njursten eller njursvikt. Baserat på 11 studier och 46548 deltagare var den relativa risken (RR): 1.16 (95 % konfidensintervall: 1.02-1.33). Vid närmare granskning visar det sig att studien Women's Health Initiative, WHI - clinical trial av Jackson et al, (2006) i vilken man studerade njursten, fått stort genomslag i analysen. I denna studie visades ett samband med ökad risk för njursten efter dosen 10 µg vitamin D + 1000 mg Ca/dag (den enda givna dosen) (Jackson et al, 2006). Hazard ratio (HR) för njursten var i denna studie: 1.17 (95 % konfidensintervall 1.02-1.34). Den ökade risken var alltså statistiskt signifikant och i detta fall 17 %. I denna studie jämfördes bara kombinationen vitamin D och kalcium med placebo. Ingen undersökningsgrupp i denna studie erhöll endast vitamin D. I de studier i denna Cochrane-rapport, som endast undersökte vitamin D observerades ingen förhöjd risk för njursten/njursvikt. Se även avsnittet om hyperkalciumi. Risken för mag/tarmbesvär ökade med 5 % baserat på fyra studier i vilka patienterna behandlades både med vitamin D och kalcium.

Hjärt-och kärlsjukdomar

Flera epidemiologiska studier (Cawthon et al, 2010; Eaton et al, 2011; Fiscella och Franks, 2010; Grandi et al, 2010; Hutchinson et al, 2010; Jassal et al, 2010; Michaelsson et al, 2010; Virtanen et al, 2011) har inte funnit några samband mellan höga koncentrationer av 25(OH)D och ökad risk för vare sig fatala eller icke-fatala kardiovaskulära händelser.

Det kan dock nämnas att det i den ovan nämnda Cochrane-rapporten framgår att andra översikter pekar på att *supplementering med kalcium, med eller utan D-vitamin* kan leda till måttligt förhöjd risk för hjärtinfarkt och stroke (se studierna av Bolland et al, 2008, 2011).

Enligt en översiktsartikel av Waldman et al, (2015) saknas dock ännu tillräckligt omfattande underlag i form av stora randomiserade kliniska studier för att kunna belysa frågan om eventuella samband mellan supplementering med kalcium, med eller utan D-vitamin och uppkomst av hjärt- och kärlsjukdomar.

Pankreascancer

Resultaten från studier som undersökt samband mellan höga serumnivåer av 25(OH)D och högre risk för prostatacancer och/eller pankreascancer har varit motsägelsefulla. I vissa studier (Skinner et al, 2006 – analys av två kohortstudier) fann man inte något samband mellan höga serumnivåer och ökad risk. I en diskussion av en metaanalys (Stolzenberg-Solomon et al, 2010) av flera studier av dessa samband har det spekulerats om den ökade risk som observerats i den skulle den kunna vara resultat av en statistisk artefakt (Baggerly och Garland, 2012).

Prostatacancer

En nested fall-kontroll studie (Tuohimaa et al, 2004) som använde serum från tre kohorter av män från Norden (622 fall, 1451 kontroller) rapporterade samband både mellan låg (≤ 19 nmol/L) och hög (≥ 80 nmol/L) serumkoncentration av 25(OH)D och högre risk för prostatacancer. I en annan nested fall-kontroll studie från den stora alfa-tokoferol betakaroten Cancer Prevention Study i Finland (Faupel-Badger et al, 2007) observerades inte något samband mellan serumkoncentrationen av 25(OH)D hos män (296 fall, 297 kontroller) och risk för prostatacancer. Dessa män var rökare.

Mortalitet

Det finns studier som indikerat samband mellan både höga och låga serumnivåer av 25(OH)D och för högre risk för total mortalitet. Några exempel på detta ges nedan.

Resultat från två populationsstudier pekar på att både låga och höga D-vitaminnivåer i blodet var kopplade till ökad risk för totalmortalitet (Michaëlsson et al, 2010; Durup et al, 2012). I ULSAM-studien (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men) av Michaëlsson et al, 2010, hade män, vars 25(OH)D-nivåer låg bland de översta 5 procenten (>98 nmol/L) 50-60 procent ökad risk för död och fördubblad risk för cancer efter knappt 13 års uppföljning jämfört med män med medelhöga plasmanivåer. I en dansk kohortstudie av ca 250000 individer, som följdes under 3 år, observerade man ett omvänt J-format samband mellan den lägsta mortaliteten och serumkoncentrationer av 25(OH)D på 50–60 nmol/L (Durup et al, 2012).

I IOM's utvärdering 2010 kunde fem kohortstudier identifieras (Sambrook et al, 2004; Visser et al, 2006; Jia et al, 2007; Melamed et al, 2008; Semba et al, 2009) som undersökt sambandet mellan koncentrationen av 25(OH)D i serum och total mortalitet. Sammantaget fann man i dessa studier ett samband mellan koncentrationer *under* 30 nmol/L och en ökad risk för mortalitet, som sjönk när serumkoncentrationen av 25(OH)D ökade. I tre av studierna (Visser et al, 2006; Jia et al, 2007; Melamed et al, 2008) fann man indikationer på ett U-format eller omvänt J-format samband med en liten ökning av mortaliteten vid de högsta serumkoncentrationerna av 25(OH)D.

Enligt Efsa (2012) kunde dock inte samband mellan höga nivåer av 25(OH)D eller intag av vitamin D i doser ≥ 20 µg/dag och förhöjd risk för total mortalitet påvisas i studier/metaanalyser av Bjelakovic et al, (2014) och Elamin et al, (2011). Efsa, ansåg vidare i sin utvärdering 2012, att studierna av intag av vitamin D och biverkningar inklusive risken för mortalitet uppvisade inkonsistenta resultat och att det fanns en stor variation i koncentrationerna av 25(OH)D i blodet i de studier som visat samband med biverkningar.

En Cochrane-analys av interventionsstudier pekar på att supplementering med vitamin D₃ förefaller kunna minska risken för mortalitet bland äldre både för boende på institution och boende hemma (Bjelakovic et al, 2014). Dock noterades också i denna analys en ökad risk för njursten (RR 1.17; 95 % CI 1.02 – 1.34 baserat på 42876 deltagare i 4 studier) i samband *med supplementering med vitamin D₃ i kombination med kalcium*. När det gäller njursten/njursvikt var de lägsta doserna som i dessa analyser visat samband med en (17 %) ökad risk: 10 µg vitamin D + 1000 mg Ca/dag (Jackson et al, 2006). Det är för övrigt samma studie som nämnts i avsnittet om frakturer. De övriga studierna av njursten i denna analys var alla betydligt mindre och ingen av dem visade någon statistiskt signifikant förhöjd risk för njursten.

Slutligen kan nämnas att NNR 2012 anser att det finns övertygande bevis för att en *kombinerad supplementering med vitamin D och kalcium* har samband med lägre total mortalitet speciellt vid låga serumnivåer av 25(OH)D (≤ 30 nmol/L-50 nmol/L) (NNR 2012).

Sammanfattning av effekter, sjukdomar och symtom av höga intag av vitamin D

Den huvudsakliga kritiska effekten (det vill säga den första negativa hälsoeffekt som observeras vid gradvis ökande dos) till följd av höga intag av vitamin D är hyperkalcemi, vilket innebär förhöjd koncentration av kalcium i blodet. Hyperkalcemi under längre tid till följd av hypervitaminos D kan leda till förkalkning av mjukdelsvävnader och ge skador bland annat på njurar, blodkärl, hjärta och lungor. UL för vitamin D som av Efsa, 2012 (och även av IOM, 2010) fastställts till 100 µg per dag baseras på risken för hyperkalcemi. Eftersom hyperkalcemi ändå är en relativt ovanlig biverkan i samband med behandling med vitamin D är det svårt att med säkerhet ange både LOAEL som kan förknippas med denna biverkan och den tid som erfordras för att denna biverkan ska uppstå.

Även hyperkalciuri - en förhöjd koncentration av kalcium i urinen - kan uppträda efter höga intag av vitamin D, men också i detta fall är det svårt att med säkerhet ange vilken dos och duration som krävs. Hyperkalciuri under lång tid kan resultera i bildning av njurstenar, förkalkning av njuren och försämrad njurfunktion.

Behandling med vitamin D eller någon av dess analoger *i kombination med kalcium* kan leda till något förhöjd risk för mag/tarmbesvär.

I två studier har man funnit en ökad risk för frakturer efter intag av höga doser (årlig dos). Totalt sett är dock resultaten från studier av fall och frakturer inkonsistenta. Möjligen kan det bero på att studiepopulationerna varit mycket varierande.

Resultaten från några studier som undersökt samband mellan höga serumnivåer av 25(OH)D och högre risk för prostatacancer och/eller pankreascancer har varit motsägelsefulla.

Resultat från kliniska studier av en forskargrupp (Bolland et al, 2008, 2011) antyder att *supplementering med kalcium, med eller utan D-vitamin* kan leda till måttligt förhöjd risk för hjärtinfarkt och stroke, men det skulle behövas flera stora kliniska studier för att kunna dra några säkrare slutsatser om detta.

Det finns studier som visat samband mellan både höga och låga serumnivåer av 25(OH)D och förhöjd risk för total mortalitet. Enligt vissa forskare kan detta samband beskrivas som U- eller omvänt J-format. Det finns även studier som inte visar något samband alls mellan serumnivåer av 25(OH)D och mortalitet.

Potentiella riskgrupper vid höga intag av vitamin D

Gravida och ammande

En review från Cochrane publicerades 2016 (De-Regil et al). Den omfattar 15 små randomiserade kontrollerade studier med totalt 2833 kvinnor. Av de 15 studierna undersökte 9 effekterna av enbart vitamin D i jämförelse med placebo eller ingen behandling och 6 studier undersökte vitamin D och kalcium med ingen behandling. I denna översikt var slutsatsen att supplementering med vitamin D under graviditeten förbättrade D-vitaminnivåerna hos de blivande mödrarna (enligt mätningar vid förlossningen), reducerade risken för högt blodtryck, för tidig födsel och för låg födelsevikt (<2500 gram). Dessutom visade det sig att barn vars mödrar hade fått D-vitaminsupplement under graviditeten var längre vid födseln (på gränsen till statistiskt signifikant) och hade större huvudomkrets.

Däremot kom man med utgångspunkt från tre studier i översikten fram till att supplementering med vitamin D i kombination med kalcium ökade risken signifikant för alltför tidig födsel men studierna i sammanställningen var små, ansågs vara av låg kvalitet och få av dem rapporterade biverkningar. Underlaget anses därför alltför begränsat för dra några definitiva slutsatser beträffande hur säkert det är med supplementering med vitamin D under graviditet.

Spädbarn

Idiopatisk infantil hyperkalcemi (IIH) upptäcktes på 1950-talet när ett litet antal barn i England uppvisade symtom som kräkning, dehydrering, feber och nefrokalcinos (Schlingmann et al, 2011). Detta sjukdomsutbrott var förknippat med förhöjda doser av vitamin D (upp till 100 µg) från modersmjölksersättning och berikad mjölk. Detta fick till följd att man bestämde att berikningsnivåerna av vitamin D skulle reduceras i koncentrerad torskleverolja, tormjölkspulver,

cerealier för spädbarn och i produkter med kondenserad mjölk. Resultatet blev att intaget av vitamin D hos spädbarn på 1960-talet (6.25-30 µg/dag) var betydligt lägre än på 1950-talet (100 µg/dag) och att incidensen av hyperkalcemi hos spädbarnen nästan hade halverats (Bransby et al, 1964). Några enstaka fallrapporter av infantil hyperkalcemi har publicerats sedan dess, men dessa har haft samband med specifika genetiska polymorfismer (COT, 2015).

Tidigare studier (Jeans och Stearns, 1938) har antytt att höga doser av vitamin D skulle kunna reducera längdtillväxten hos spädbarn, men detta har inte observerats i doser upp till 54 µg/dag (Fomon et al, 1966). I en stor prospektiv studie av finska barn (n=10060) som fick 50 µg vitamin D/dag kunde man inte belägga denna effekt (Hyppönen et al, 2011). Tillväxten påverkades inte heller hos barn som från födseln hade ammat av mödrar som fått 25 µg eller 50 µg vitamin D/dag enligt Ala-Houhala et al, (1986). Koncentrationen av kalcium i serum mättes i studierna och var opåverkad av supplementering med vitamin D.

Det finns några studier på spädbarn i vilka effekten på serum 25(OH)D-koncentration efter vitamin D supplementering har undersökts (Ala-Houhala et al, 1986; Vervel et al, 1997; Zeghoud et al, 1997; Gordon et al, 2008). Olika regimer av vitamin D-supplementering tillämpades (högsta dosen var 1250 µg vitamin D två gånger i veckan under 6 veckor), men hyperkalcemi observerades inte i någon av dessa studier.

Barn >1 år

Det finns inte mycket tillgängliga data beträffande barn som är äldre än ett år. Hyperkalcemi observerades inte, enligt författarna, i en interventionsstudie med små grupper av barn (n=8-9 barn/grupp; 10-17 år gamla) som per vecka fick 350 µg vitamin D₃ i olika lösningar (olja eller etanol) alternativt placebo, under 8 veckor (Maalouf et al, 2008). Det kunde dock noteras att några barn hade förhöjda nivåer av kalcium i serum – upp till ca 2.7 mmol/L och några hade förhöjda koncentrationer (>150 nmol/L) av 25(OH)D i serum.

Liknande resultat rapporteras från en annan studie från samma grupp (El-Hajj Fuleihan et al, 2006) i vilken barn (n=340) erhöll 35 eller 350 µg vitamin D *per vecka* eller placebo under ett års tid. Några barn hade förhöjda nivåer av 25(OH)D i serum men ingen hyperkalcemi (definierades i denna studie som >2.68 mmol/L). Mild hyperkalcemi observerades hos fem pojkar i studien, varav tre hade fått placebo, en hög och en låg dos av D-vitamin. Konklusionen av denna studie blev således att man inte kunde finna något tydligt samband mellan intag av D-vitamin i doser upp till 350/7= 50 µg/dag och den hyperkalcemi som observerades i studien hos barn och tonåringar 10-17 år gamla.

Äldre

Eftersom njurinsufficiens uppträder hos ett stort antal äldre vuxna (uppskattningsvis 30 % i Nordamerika enligt IOM, 2010) kan detta orsaka att denna del av populationen blir mer känslig för höga intag av kalcium eller vitamin D. Reducerad njurfunktion kan försämra njurarnas förmåga att utsöndra kalcium. Sjukdomar/skador i njurarna kan också förvärra den metaboliska aktiveringen av vitamin D i njuren och patienter med allvarliga varianter av sjukdomen kan behöva behandling för detta.

Äldre personer kan också vara känsliga på grund av att det är vanligt att de behandlas med diuretika (urindrivande läkemedel) av typen tiazider. Patienter som behandlas med denna typ av läkemedel har lägre utsöndring av kalcium via njurarna och är därför känsligare för höga intag av vitamin D och kalcium. Men man bör samtidigt ha i åtanke att huvuddelen av de studier som utförts på äldre har

gjorts med äldre individer som i många fall är sköra och bor på institutioner. Detta kan också vara en förklaring till att man i flera studier funnit förhöjd känslighet för höga doser av vitamin D (och kalcium i förekommande fall) hos äldre.

Fastställande av UL för intag av vitamin D

Den senaste toxikologiska utvärderingen av vitamin D från Efsa publicerades 2012 (Efsa 2012) och den senaste toxikologiska utvärderingen av vitamin D från IOM publicerades 2010 (IOM 2010). COT gjorde 2014 en genomgång av litteraturen och kom fram till samma UL som Efsa och IOM (COT, 2015). COT's utvärdering kommer därför inte att diskuteras nedan. Dessutom har International Agency for Cancer Research (IARC, 2008) publicerat en rapport med speciell inriktning på utvärdering av studier avseende samband mellan intag av vitamin D och olika typer av cancer.

UL det vill säga "tolerable upper intake level" definieras av Efsa, 2006 som: "the maximum level of total chronic daily intake of a nutrient (from all sources) judged to be unlikely to pose a risk of adverse health effects to humans". UL kan anses utgöra den hälsomässigt maximalt tolerabla dosen under hela livstiden för friska personer. Denna dos ska man således kunna inta dagligen under hela livstiden utan risk för hälsoskadliga effekter. *UL är alltså inte detsamma som rekommenderat dagligt intag eller optimal dagsdos.* Föreslagna UL från olika expertgrupper kan skifta bland annat på grund av vilken dokumentation som fanns tillgänglig vid tidpunkten för fastställande, tillämpning av säkerhetsfaktorer och andra metoder.

Översikter/studier som grund till fastställande av UL för vuxna

Eftersom hyperkalcemi anses vara den huvudsakliga kritiska effekten (det vill säga den första negativa hälsoeffekt som observeras vid gradvis ökande dos) till följd av höga intag av vitamin D har den valts som utgångspunkt för UL. Studierna av Barger-Lux et al, (1998) och Heaney et al, (2003), som kortfattat refereras nedan, är centrala för Efsa's uppskattning av UL, medan IOM's fastställande av UL baseras enbart på studien av Heaney et al, (2003). I dessa två studier undersöktes enbart vitamin D det vill säga ingen kombination med kalcium förekom.

Barger-Lux et al, (1998): I studien av Barger-Lux et al, (1998), som är en så kallad open label studie (det vill säga både försöksledarna och deltagarna vet vilken behandling varje individ får i studien) undersöktes sambandet mellan orala doser av vitamin D₃ under 8 veckor och förändringar i serumkoncentrationen av 25(OH)D hos friska unga män (n=38). I studien anges att doserna var: 25, 250 eller 1250 µg/dag, men efter beräkning av de faktiskt givna doserna blev doserna i praktiken 35, 234 och 1269 µg/dag. Dessa doser resulterade i genomsnittliga ökning av serumkoncentrationen av 25(OH)D (±SEM) på 28.6 (±5.3), 146.1 (±12.0) respektive 643.0 (±42.7) nmol/L över medelkoncentrationen vid baseline (67±25 nmol/L). Inga statistiskt signifikanta förändringar uppmättes i den genomsnittliga koncentrationen av kalcium (2.41±0.07 mmol/L) vid baseline. Författarnas konstaterade att ingen av de individer som supplemerats med vitamin D₃ i studien uppvisade några tecken på hyperkalcemi, men det gavs ingen definition av hyperkalcemi eller någon ytterligare information kring detta. Även om inte hyperkalcemi hos dessa individer kunde observeras menar författarna att behandlingsperioden var för kort för att kunna ge data för säkerhetsbedömning av långtidsintag. Författarna poängterar dock att studien ändå är av värde i och med att man kunnat beskriva samband mellan givna doser och ökningen i koncentrationerna i serum.

Heaney et al, (2003): Heaney et al (2003) undersökte sambandet mellan steady state för vitamin D₃ intag och serumkoncentrationer av 25(OH)D i en studiepopulation bestående av friska män (n=67) i 20

veckors tid under vintern i Omaha, USA. I studien anges att doserna var: 0, 25, 125 eller 250 µg/dag, men efter beräkning av de faktiskt givna doserna blev doserna i praktiken 0, 20.9, 137.5 eller 275 µg vitamin D₃/dag. Den genomsnittliga serumkoncentrationen av 25(OH)D var 70 nmol/L vid baseline och den ökade i proportion till given dos. Efter administrering under 160 dagar av vitamin D₃ med dosen 137.5 µg/dag uppmättes koncentrationer av 25(OH)D i serum till 100-150 nmol/L. Koncentrationerna av kalcium i serum mättes vid fem tillfällen under studien i de två högsta dosgrupperna (n=31). Ingen av deltagarna i dessa dosgrupper hade koncentrationer som signifikant skilde sig från koncentrationerna vid baseline. Serumkoncentrationerna av kalcium var lägre än gränsen för vad som är normalt (<2.6 mmol/L) hos alla männen i dessa dosgrupper. NOAEL för hyperkalcemi var alltså enligt denna studie 275 µg vitamin D per dag.

Efsa's utvärdering, 2012 för att revidera UL för vitamin D

Efsa utgick liksom i en tidigare utvärdering (SCF, 2002) från att den kritiska effekten är hyperkalcemi. Vid fastställande av UL utgick man från de ovan nämnda studierna av Barger-Lux et al, 1998 och Heaney et al, 2003 och kom då fram till ett genomsnittligt NOAEL på 250 µg vitamin D per dag (234-275 µg vitamin D per dag). I studien av Barger-Lux et al, 1998 uppskattade Efsa således NOAEL till 234 µg vitamin D per dag. I tabell 2 redovisas UL-värdena från Efsa's utvärdering som publicerades 2012.

Tabell 2. UL-värden för vitamin D från Efsa, 2012

Åldersgrupp	UL (µg/dag)
0-1 år	25
1-10 år	50
10-17 år	100
≥18* år	100

UL=Tolerable upper intake level. *Omfattar även gravida och ammande.

Vuxna

För att ta hänsyn till variationen mellan individer och begränsningar i studierna (till exempel att NOAEL endast är baserat på två studier, att studietiden i dessa studier var relativt kort - 8 veckor, respektive ca 5 månader - och att endast friska unga män med minimal solexponering studerades) tillämpade Efsa (2012) säkerhetsfaktorn 2.5 och UL fastställdes således till 100 µg per dag för vuxna (≥18 år).

Efsa framhåller också att det finns stödjande data för detta UL från randomiserade kontrollerade kliniska studier under upp till 12 månader av olika befolkningsgrupper (vita, afroamerikaner, postmenopausala kvinnor, äldre boende på institutioner, överviktiga individer, gravida och ammande kvinnor). Ingen bestående hyperkalcemi eller hyperkalciuri observerades i dessa studier.

Äldre

I Efsa's utvärdering (2012) förutsätter man att samma UL som för övriga vuxna kan tillämpas med utgångspunkt från de ovan nämnda stödjande kliniska studierna.

Gravida och ammande

Det finns för närvarande inte många adekvata studier av supplementering med vitamin D på gravida och ammande kvinnor, men Efsa baserar sitt ställningstagande på två studier: Hollis och Wagner (2004) och Hollis et al, (2011). I dessa studier tillförde man upp till 100 µg vitamin D/dag under flera

veckor – månader och inga biverkningar varken för mödrarna eller för deras nyfödda barn observerades. Efsa's UL på 100 µg/dag omfattar således även gravida och ammande kvinnor.

Barn

Även för barn 11-17 år fastställde Efsa UL till 100 per dag. För barn 1-10 år och 0-1 år fastställdes UL till 50 respektive 25 µg per dag. I det förstnämnda fallet fanns inga nya data tillgängliga, men Efsa ansåg att det var osannolikt att barn med snabb benbildning skulle ha lägre tolerans för vitamin D jämfört med vuxna och man beaktade i fastställande av UL endast att barn 1-10 år har mindre kroppsstorlek. I det sistnämnda fallet behöll Efsa det UL-värde som fastställts av SCF, 2002. När det gäller barn 0-1 år beaktade Efsa speciellt studierna av by Fomon et al, (1966), Jeans et al, (1938) och Hypönnen et al, (2011). Eftersom det för övrigt i hög grad saknas studier baseras dessa referensvärden på extrapoleringar från UL för vuxna.

Kommentar från VKM om UL för barn: VKM har i en rapport 2014 besvarat frågan: Finns det vetenskapliga bevis för att UL= 50 µg/dag för barn 1-10 år och 100 µg/dag för barn 11-17 år är säkert?

VKM anser inte att underlaget för att fastställa dessa UL för olika ålderskategorier av barn är tillräckligt (det finns inga studier enligt VKM) och att till exempel extrapoleringar i detta fall inte är acceptabelt. VKM förordar därför att man tillämpar de UL som SCF fastställde 2002 nämligen 25 µg/dag för barn 2-10 år och 50 µg/dag för barn 11-17 år (VKM, 2014).

Som framgår ovan finns det kritik från VKM angående Efsa's UL för barn. Risk- och nyttovärderingsavdelningen på Livsmedelsverket anser att frågan bör avgöras i en diskussion kring detta med VKM's och Efsa's experter. Det kan också noteras att, enligt de utförda litteratursökningarna, finns ingen ny relevant dokumentation i denna fråga publicerad efter Efsa's utvärdering, 2012. Tills vidare baseras därför Risk- och nyttovärderingsavdelningens ställningstaganden i de aktuella frågorna på Efsa's opinion från 2012.

IOM's utvärdering, 2010 för att fastställa referensvärden (inklusive UL) för intag av vitamin D och kalcium

I tabell 3 redovisas UL-värdena från IOM's utvärdering som publicerades 2010.

Tabell 3. UL-värden för vitamin D från IOM, 2010

Åldersgrupp	UL (µg/dag)
0-6 månader	25
6-12 månader	37.5
1-3 år	62.5
4-8 år	75
9->70 år	100

UL=Tolerable upper intake level

Vuxna

IOM använde enbart studien av Heaney et al, (2003) för att fastställa UL för vuxna. En serumnivå av 25(OH)D som inte överskred 150 nmol/L motsvarades i studien av Heaney et al, (2003) av ett dagligt intag av 125 µg/dag under 160 dagar (ca 5 månader). Med tillämpande av säkerhetsfaktorn 1.2 för att ta hänsyn till alla osäkerheter i dessa data och för att man i detta fall förlitat sig på en enda publikation erhöles ett UL=100 µg/dag för individer ≥ 9 år.

IOM fastställde således i sin senaste utvärdering (2010) ett UL för vuxna till 100 µg per dag.

Äldre

Det finns inte någon diskussion angående UL för äldre i IOM's utvärdering.

Gravida och ammande

Varken IOM eller Efsa har ansett att det för närvarande finns tillräckligt underlag för att fastställa ett separat UL för gravida eller ammande. Även COT delar denna uppfattning.

Barn

IOM kunde inte finna några data för speciella åldersgrupper förutom vuxna och spädbarn. Man valde därför att till exempel extrapolera fram UL-värden för andra åldersgrupper. För barn 1-3 år uppskattades UL med denna metod till 62.5 µg/dag och för barn 4-8 år uppskattades UL till 75 µg/dag.

IOM fastställde för spädbarn 0-6 månader UL till 25 µg/dag och för spädbarn 6-12 månader UL till 38 µg/dag. Studierna av tillväxt av Fomon et al, 1966 och Jeans et al, 1938 och information om IHH var speciellt viktiga som underlag för att fastställa UL.

För barn och ungdomar 9-18 år fastställdes samma UL som för vuxna då man ansåg att det var osannolikt att barn med snabb benbildning skulle ha lägre tolerans för vitamin D jämfört med vuxna. Dessutom använde man data från Maalouf et al, (2008) och El-Hajj Fuleihan et al, (2006).

IARC's utvärdering, 2008 om vitamin D status och risk för cancer

International Agency for Cancer Research (IARC) redovisar en omfattande genomgång av betydelsen av vitamin D för risken för cancer (IARC, 2008). Resultaten från kohortstudier pekar på svaga eller inga samband förutom för tarmcancer (IARC, 2008; Manson et al, 2011), där man observerat ett inverst samband. Supplementeringsstudier tyder dock inte på någon skyddande effekt mot tarmcancer eller andra typer av cancer (IARC, 2008; Manson et al, 2011). Rapporten från IARC berör också risker med högt vitamin D-intag eller -status och nämner att intag upp till 25 µg/dag inte har associerats med några allvarliga risker och att man funnit ett samband mellan doser i storleksordningen 10-20 µg/dag och reduktion av total mortalitet (all-cause mortality) hos äldre med låg D-vitamin status. I rapporten påpekas att det (då rapporten skrevs) saknades långtidsstudier med doser högre än 25 µg/dag av andra hälsoeffekter än de som är relaterade till ben- och kalciummetabolismen.

Finns potentiellt känsliga grupper som inte skyddas av nuvarande UL?

Enligt Efsa (2012) gäller följande: "The derivation of ULs for the normal healthy population, divided into various life-stage groups accounts for normally expected variability in sensitivity, but it excludes sub-populations with extreme and distinct vulnerabilities due to genetic predisposition or other considerations (including these would result in ULs which are significantly lower than are needed to protect most people against adverse effects of high intakes). Sub-populations needing special protection are better served through the use of public health screening, health care providers, product labelling, or other individualised strategies. The extent to which a sub-population becomes significant enough to be assumed to be representative of a general population is an area of judgement and of risk management and will be considered for individual nutrients."

Man bör därför vara uppmärksam på att de UL som föreslagits för vitamin D med stor sannolikhet inte kan skydda personer med idiopatisk hyperkalciuri, hyperkalcemi eller sjukdomar som kan predisponera för hyperkalcemi. Sådana sjukdomar är hyperparatyreoidism (med normal kalciumnivå), granulomatösa sjukdomar (till exempel sarkoidos och tuberkulos) och genetisk predisposition (till

exempel IIIH - Idiopatisk intrakraniell hypertension). Dessutom kan individer som lider av infektioner orsakade av mycobakterier vara extra känsliga. Sjukvården bör därför uppmärksammas på att det kan krävas medicinska överväganden i de fall patienter som diagnostiserats med ovan nämnda sjukdomar skulle behöva supplementering med vitamin D.

Övriga kommentarer

Då upptaget av kalcium förbättras vid högre serumnivåer av 25(OH)D bör man observera att ett högt intag av vitamin D (över 50 µg per dag) också kan medföra effekter som bör utredas med avseende på eventuella risker med det kalciumintag som för närvarande rekommenderas.

Beträffande bildning av D-vitamin i huden vid solbestrålning finns ingen risk för toxiska effekter enbart från denna källa på grund av att det finns processer som begränsar bildningen, (feedback-mekanismer). Att negativa effekter inte kunnat konstateras hos personer som exponeras för sol året runt beror alltså inte på att vi tål obegränsade mängder av vitamin D.

Efsa's utvärdering, 2016 för att fastställa referensvärden (inklusive UL) för intag av vitamin D

Inga ytterligare relevanta studier på vuxna med tillräckligt hög dosering av vitamin D (enbart vitamin D – det vill säga inga kombinationer med kalciumsupplement) som skulle kunna användas för att komplettera uppskattade UL har identifierats av Efsa (2016) i ”Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D”. Däremot nämner Efsa i sin utvärdering två nyare randomiserade kliniska studier på spädbarn: Holmlund-Suila et al, (2012) och Gallo et al, (2013) och de kommenteras nedan. Dock är inte denna opinion speciellt inriktad på att bedöma studier av toxiska effekter av vitamin D.

COT har inte funnit flera nyare relevanta studier enligt ”Statement on adverse effects of high levels of vitamin D”, January 2015.

Studier funna i litteratursökning 2012-2016

I de litteratursökningar som utförts (från och med januari 2012 till och med juni 2016) och därmed efter Efsa's utvärdering 2012, har några nyare kliniska originalstudier av visst intresse identifierats. Dessa nyare studier, som publicerats från och med 2012, kommenteras nedan och finns också sammanfattade i tabeller i bilaga 2.

Vuxna

Sex nyare kliniska originalstudier kunde identifieras. I flera av dem studerades också kvinnor med avseende på hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri även om doserna var lägre än i studierna av Heaney et al, (2003) och Barger-Lux et al, (1998) som enbart undersökt män. Dessutom har andra och fler åldersgrupper än i Heaney et al, (2003) och Barger Lux et al, (1999) undersökts. I två av studierna (Gallagher et al, 2014 och Aloia et al, 2013) har kombinationseffekter med kalcium studerats. Det är dock svårt att bedöma effekterna av vitamin D när det tillförts samtidigt med kalciumsupplement. I studien av Gallagher et al, (2014) i vilken deltagarna både fick vitamin D (upp till 120 µg vitamin D/dag och kalcium upp till ett totalintag av 1200-1400 mg/dag) observerades både hyperkalcemi och hyperkalciuri i högre frekvens än i många andra studier, men dessa biverkningar förefaller inte vara dosberoende. I studien av Aloia et al, (2013) förekom förutom kombinationsbehandling med kalcium (1200 mg/dag) även en grupp som bara fick vitamin D (100 µg/dag) under 6 månader. Endast ett fall av övergående hyperkalcemi observerades i kombinationsgruppen. I D-vitamingruppen var de vanligaste biverkningarna mag-/tarmbesvär.

I tre av studierna på vuxna förekom doser ≥ 100 μg vitamin D/dag (Aloia et al, 2014; Zwart et al, 2013; Drinic et al, 2013). I alla dessa tre studier var dock deltagarantalet mycket litet och undersökningstiden begränsad (ca 8 veckor) förutom i studien av Drinic et al, (2013) som pågick i 21 veckor. I studien av Drinic et al, (2013) studerades dock endast individer med fetma och studien var inte dubbelblind. Denna studie är dock betydelsefull eftersom den indikerar att personer med fetma behöver mer vitamin D än normalviktiga för att uppnå samma ökning av nivåerna av 25(OH)D.

I många av studierna är redogörelsen för hur biverkningsrapporteringen utförts eller följts upp bristfällig, vilket medför osäkerheter i hur resultaten ska tolkas. Det är också möjligt att många studier inte initialt designats för att observera biverkningar. För övrigt tillför dock inte dessa studier några nya data av avgörande betydelse som skulle kunna ligga till grund för nya bedömningar med avseende på risker för biverkningar.

Gravida och ammande

Två nya kliniska originalstudier identifierades. En av dem (Wagner et al, 2013) är redan utvärderad i Cochranerapporten (de Regil et al, 2016), som kom fram till att underlaget är alltför begränsat för dra några definitiva slutsatser beträffande hur säkert det är med supplementering med vitamin D under graviditet. Studierna i sammanställningen var små och ansågs vara av låg kvalitet samt att få av dessa studier rapporterade biverkningar.

Den andra studien (March et al, 2015) är mindre än studien av Wagner et al, (2013) och inga doser högre än 50 $\mu\text{g}/\text{dag}$ undersöktes i den, men den pågick under väsentligt längre tid än Wagners studie. Inga biverkningar av hypervitaminos D (definierat som en 25(OH)D koncentration på 225 nmol/L) rapporterades i studien av March et al, (2015). Den motsäger därmed inte resultaten från de tidigare studierna av Hollis och Wagner (2004) och Hollis et al, (2011.)

Spädbarn

Två nya kliniska originalstudier kunde identifieras: Holmlund-Suila et al, (2012) och Gallo et al, (2013). Dessa studier omnämns också i Efsa's Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D, 2016.

Båda studierna är intressanta eftersom man administrerade doser upp till 40 $\mu\text{g}/\text{dag}$. Studien av Gallo et al, (2013) pågick under väsentligt längre tid - 11 månader jämfört med 10 veckor i studien av Holmlund-Suila et al, (2012). I studien av Holmlund-Suila et al, (2012) uppträdde inga biverkningar vid någon dosnivå, medan man i studien av Gallo et al, (2013) måste avbryta försöket i förtid (efter 3 månader i stället för 11 månader) i den dosgrupp som fick 40 $\mu\text{g}/\text{dag}$, eftersom serumnivån av 25(OH)D hos spädbarnen blev högre än 250 nmol/L, vilket författarna initialt hade definierat som ett kriterium på hypervitaminos D. Skillnaden i resultat med avseende på biverkningar från dessa studier beror sannolikt på att längden på studierna skiljde sig.

Barn 1-17 år

Två nya kliniska originalstudier har identifierats: Abrams et al, (2013) och Lewis et al, (2013). Abrams et al, (2013) är en liten studie av barn mellan 4 och ca 9 år gamla med förhållandevis låg dosering (25 $\mu\text{g}/\text{dag}$) under 8 veckor. Inga biverkningar observerades i denna studie. Studien av Lewis et al, (2013) är betydligt större, omfattar barn med olika hudfärg och i den ingår högre doser – upp till 100 $\mu\text{g}/\text{dag}$. Biverkningsrapportering är dock svårtolkad i denna studie. Det nämns att: "7 children, or 10 % of those receiving 4000 IU/d met the criteria for hypervitaminosis D by the trial's end". Författarna anser dock att på grund av att ingen deltagare rapporterade någon biverkning så är 100

µg/dag ”en säker dos för barn 9-13 år under kort tid”. Sammantaget är studien svårtolkad och slutsatserna beträffande risken för biverkningar kan ifrågasättas.

Sammanfattning av nyare kliniska studier publicerade 2012-2016

Endast ett fåtal nyare kliniska originalstudier av vitamin D i höga doser finns publicerade 2012 (januari) – 2016 (juni). Se bilaga 2. De flesta är små och har inte genomförts under längre tidsrymd än ett par veckor till några månader, men de inkluderar även kvinnor och flera åldersgrupper (vilket tidigare inte var fallet). Doserna av vitamin D är i majoriteten av studierna lägre än i de studier som nu ligger till grund för de UL som är fastställda av Efsa. I vissa av studierna förekommer också samtidig supplementering med kalcium, vilket försvårar tolkningen av resultaten. Dessutom förekommer i en studie en speciell typ av behandlingsregim med vecko-/månadsdoser.

I många studier är redogörelsen för hur biverkningsrapporteringen utförts eller följts upp bristfällig, vilket medför osäkerheter i hur resultaten ska tolkas. Många studier har inte heller initialt designats för att observera biverkningar. När det gäller rapportering av hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri är det huvudsakliga intrycket att dessa biverkningar förekommer ibland, men att de inte förefaller vara dosrelaterade i studierna på vuxna - inklusive gravida.

Fortfarande finns mycket få studier på barn och det fåtal nyare studier som tillkommit har inte i någon högre grad bidragit med nytt relevant underlag för att med större säkerhet uppskatta NOAEL för hyperkalcemi och hyperkalciuri och eventuella andra biverkningar hos barn i olika åldrar.

Kvinnor och flera åldersgrupper har undersökts i de nyare kliniska studier publicerade mellan 2012 och 2016, men för övrigt har dessa studier inte bidragit med data som skulle kunna ändra slutsatserna i Efsa's riskvärdering från 2012 (med tillägg 2016) på något avgörande sätt.

Slutsatser höga intag vitamin D

Sammantaget är ännu bevisen totalt sett från alla typer av studier mindre övertygande när det gäller risker för andra biverkningar än för hyperkalcemi/hyperkalciuri efter höga doser av vitamin D eller vid höga serumnivåer av 25(OH)D (SACN, 2016).

Det finns farhågor att de UL som föreslagits för vitamin D inte kan skydda personer med idiopatisk hyperkalciuri, hyperkalcemi eller sjukdomar som kan predisponera för hyperkalcemi (SACN, 2016).

De nyare kliniska originalstudier, publicerade mellan 2012 och 2016, som identifierats genom litteratursökningar har inte bidragit med data som skulle kunna ändra Efsa's riskvärdering på något avgörande sätt.

Flera randomiserade dubbelblinda kliniska studier som redan i försöksplaneringen designats för att fånga upp potentiella biverkningar i samband med behandling med höga doser av vitamin D skulle vara önskvärda.

Finns det risk att individer i befolkningen får för höga intag om tillskott med 20 µg per dag ges till äldre över 75 år och tillskott med 10 µg per dag till övriga riskgrupper?

Scenarioberäkningar med utgångspunkt från Livsmedelsverkets berikningsförslag med utökad D-vitaminberikning av mjölk, fil, yoghurt, matfetter och vegetabiliska ersättningsprodukter användes i beräkningarna. Data från Riksmaten vuxna 2010-11 och Riksmaten barn 2003 och UL för olika åldersgrupper fastställda av Efsa, 2012 användes i beräkningarna. I beräkningarna ingick inte kosttillskott som till exempel multivitamin-tabletter.

Vuxna 18-80 år (n=1797)

Intaget enligt 99:e percentilen var 31.1 µg/dag. Endast en person i denna grupp hade ett intag över 50 µg/dag. Denna person intog 51.5 µg/dag. Enligt dessa beräkningar kommer inte UL (100 µg/dag) överskridas även vid intag med tillskott på 10 respektive 20 µg/dag.

För att undersöka närmare hur ett tillskott på 20 µg/dag skulle påverka intaget hos äldre över 75 år har beräkningar också gjorts specifikt för denna grupp.

Vuxna >75 år (n=72)

Intaget enligt 99:e percentilen var 35.8 µg/dag. Med ett tillskott på 20 µg/dag skulle dessa personer få ett maximalt intag på 55.8 µg/dag. Enligt dessa beräkningar kommer således inte UL (100 µg/dag) att överskridas även om man också räknar med tillskott på 20 µg/dag.

Barn 4 och 8 år (n=1479)

Intaget enligt 99:e percentilen var 19.0 µg/dag. Med ett tillskott på 10 µg/dag skulle dessa barn få ett maximalt intag på 29.0 µg/dag. Det kan nämnas att två av barnen i denna grupp hade intag på 25.3 respektive 38.6 µg/dag. De skulle således med ett tillskott på 10 µg/dag totalt kunna inta 35.3 respektive 48.6 µg/dag. Enligt dessa beräkningar kommer således inte UL (50 µg/dag) att överskridas även om man också räknar med tillskott på 10 µg/dag.

Barn 11 år (n=1016)

Intaget enligt 99:e percentilen var 19.9 µg/dag. Med ett tillskott på 10 µg/dag skulle dessa barn få ett maximalt intag på 29.9 µg/dag. Det kan nämnas att två av barnen i denna grupp hade intag på 25.0 respektive 26.1 µg/dag. De skulle således med ett tillskott på 10 µg/dag totalt kunna inta 35.0 respektive 36.1 µg/dag. Enligt dessa beräkningar kommer således UL (100 µg/dag) för barn 10-17 år inte att överskridas även om man räknar med tillskott på 10 µg/dag.

Barn yngre än 4 år

För barn yngre än 4 år saknas tyvärr intagsdata beträffande vitamin D, vilket medför att det inte går att uppskatta intaget efter berikning.

Riskgruppen barn äldre än 2 år som omfattar ”barn som har mörk hudfärg, barn som inte vistas utomhus, barn som inte får berikade produkter och barn som inte äter fisk” skulle vara viktig att få bättre grepp om med avseende på dagsintag av vitamin D för att kunna göra en uppskattning av maximalt intag.

Tabell 4. Intag av D-vitamin i olika åldersgrupper

Åldersgrupp	UL (µg/dag) enligt Efsa, 2012	UL (µg/dag) enligt VKM, 2014	Intag enligt 99:e percentilen. (µg/dag)	Intag enligt 99:e percentilen + tillskott: 10/20 µg (µg/dag)	Intag hos personer med maximala intag + tillskott: 10/20 µg (µg/dag)
0-1 år	25	Inte utvärderat	Data saknas	Data saknas	Data saknas
1-3 år	50	25	Data saknas	Data saknas	Data saknas
4-9* år	50	25	19	29	35.3-48.6 (n=2/1479)
10-17** år	100	50	19.9	29.9	35.0-36.1 (n=2/1016)
18-80 år	100	Inte utvärderat	31.1	41.1/51.1	61.5/71.5 (n=1/1797)
>75 år	100	Inte utvärderat	35.8	55.8	Data saknas

UL=Tolerable upper intake level. *Bygger på intagsdata från barn 4 år respektive 8 år. **Bygger på intagsdata från barn 11 år.

Som framgår i tabell 4 finns det baserat på de data från Livsmedelsverkets matvaneundersökningar (som finns tillgängliga) ingen risk att någon åldersgrupp överskrider Efsa's UL från 2012.

Slutsatser

Det finns svårigheter med analysmetoderna för att bestämma D-vitaminstatus i plasma eller serum och det finns behov av mer kunskap om optimal D-vitaminstatus. Fler studier om hälsoeffekter av vitamin D krävs och vilka intag som är optimala utan att medföra negativa hälsoeffekter. Mer kunskap behövs också om hur olika faktorer påverkar en individs D-vitaminstatus, till exempel genetiska faktorer och etnicitet, studier krävs i alla åldersgrupper och på både kvinnor och män.

I NNR 2012 rekommenderas ett ökat intag av vitamin D till 10 µg/dag och 20 µg/dag (≥75 år och för individer som vistas lite eller inte alls utomhus) och det främsta målet bör vara att hela befolkningen ska nå upp till dessa intag. Högre intag/doser än NNR's rekommendationer som givits i vissa studier kan vi i dagsläget inte se att det finns belägg för. Berikning är ett bra sätt att nå stora delar av befolkningen, men alla grupper nås inte och därför kan råd om D-vitamintillskott behövas. Många i befolkningen äter idag supplement med vitamin D och om råd om D-vitamintillskott införs bör det påpekas att det inte är lämpligt att samtidigt inta flera kosttillskott med vitamin D. Efter förhöjd berikning har implementerats är det ur ett befolkningsperspektiv önskvärt att monitorering av befolkningens nivåer av 25(OH)D i blodet sker, särskilt i riskgrupperna för att kunna ta ställning till om ytterligare åtgärder krävs.

Referenser

Abrams SA, Hawthorne KM, Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4-8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:217-23.

Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet.* 2010;19:2739-45.

Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, et al. Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch Dis Child.* 1986;61:1159-63.

Ala-Houhala M, Koskinen T, Koskinen M, et al. Double blind study on the need for vitamin D supplementation in prepubertal children. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:89-93.

Aloia JF, Dhaliwal R, Shieh A, et al. Calcium and vitamin d supplementation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1702-9.

Aloia JF, Dhaliwal R, Shieh A, et al. Vitamin D supplementation increases calcium absorption without a threshold effect. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:624-31. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2014;100:299.

Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, et al. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:533-41.

Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinology.* 2014;2:76-89.

Baggerly LL, Garland CF. Vitamin D and pancreatic cancer risk - no U-shaped curve. *Anticancer Res.* 2012;32:981-4.

Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, et al. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int.* 1998;8:222-30

Barnes MS, Robson PJ, Bonham MP, et al. Effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and bone turnover markers in young adults. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:727-33.

Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2010;21:1121-32.

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 10;1.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007470.pub3/abstract>

Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336:262-6.

Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040

- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, et al. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:573-80.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:692-701. Review.
- Bransby ER, Berry WTC, Taylor DM. Study of the vitamin-D intakes in infants in 1960. *Br Med J.* 1964;1:1661-3.
- Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1535-42.
- Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1366-74.
- Cashman KD, FitzGerald AP, Viljakainen HT, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. *Am J Clin Nutr.* 2011a;93:549-55.
- Cashman KD, Fitzgerald AP, Kiely M, et al. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake-serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. *Br J Nutr.* 2011b;106:1638-48.
- Cashman KD, Kiely M, Kinsella M, et al. Evaluation of vitamin D standardization program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program's potential for national nutrition and health surveys. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:1235-42.
- Cashman KD, Kazantzidis A, Webb AR, et al. An integrated predictive model of population serum 25-hydroxyvitamin D for application in strategy development for vitamin D deficiency prevention. *J Nutr.* 2015;145: 2419-25.
- Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4625-34.
- Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009;183:1-420.
- Cochrane Library, 2014. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and related vitamin D compounds for preventing fractures resulting from osteoporosis in older people (Review).
- Cochrane Library, 2016. De-Regil LM, Palacios, C, Lombardo, LK, et al. Vitamin supplementation during pregnancy (Review). http://www.cochrane.org/CD008873/PREG_vitamin-d-supplementation-women-during-pregnancy
- COT (Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment). Statement on adverse effects of high levels of vitamin D. January 2015. <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/VitaminDstatement.pdf>
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;158:1-235.
- Drincic A, Fuller E, Heaney RP, et al. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4845-51.

Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:230–6.

Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, et al. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2644–52.

Eaton CB, Young A, Allison MA, et al. Prospective association of vitamin D concentrations with mortality in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative (WHI). *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1471-8.

Efsa (2006). Tolerable Upper intake level for vitamins and minerals. I denna ingår: Opinion of the Scientific Committee on Food (SCF) on the tolerable upper intake level of vitamin D, 2002.

Efsa (2012). Scientific opinion of the tolerable upper intake level of vitamin D. NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). *EFSA Journal* 2012;10:2831.

Efsa (2016). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). *EFSA Journal* 2016;14:4547.

Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1931-42.

El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:405-12.

Faupel-Badger JM, Diaw L, Albanes D, et al. Lack of association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the subsequent risk of prostate cancer in Finnish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2784-6.

Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, et al. Vitamin D intake and the risk of incident kidney stones. *J Urol.* Epub 2016 Aug 18. pii: S0022-5347(16)31070-9.

Fiscella K, Franks P. Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from a national US sample. *Ann Fam Med.* 2010;8:11-8.

Fomon SJ, Younoszai MK, Thomas LN. Influence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. *J Nutr.* 1966;88:345-50.

Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA.* 2013;309:1785-92.

Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, et al. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3618-28.

Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. *Menopause.* 2014;21:1173-80.

Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:505-12.

- Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Preventive Medicine*. 2010;51:228-33.
- Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54:1055–61.
- Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: A review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int*. 2015;2015:953241.
- Hansen L, Tjønneland A, Køster B, et al. Sun Exposure Guidelines and Serum Vitamin D Status in Denmark: The StatusD Study. *Nutrients*. 2016;8.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:204-10.
- Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1752S-8S.
- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011;26:2341-57
- Holmlund-Suila E, Viljakainen H, et al. High-Dose Vitamin D intervention in infants - effects on vitamin D status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4139-47.
- Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:935-42.
- Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:860–8.
- Hyppönen E, Fararouei M, Sovio U, et al. High-dose vitamin D supplements are not associated with linear growth in a large Finnish cohort. *J Nutr*. 2011;141:843-8.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- IOM (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, 2010.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354:669-83.
- Jassal SK, Chonchol M, von Mühlen D, et al. Vitamin d, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *Am J Med*. 2010;123:1114-20.
- Jeans, PC, Stearns, G. The effect of vitamin D on linear growth in infancy: II. The effect of intakes above 1,800 U.S.P. Units Daily. *Journal of Pediatrics*. 1938;13:730-40.
- Jia X, Aucott LS, McNeill G. Nutritional status and subsequent all-cause mortality in men and women aged 75 years or over living in the community. *Br J Nutr*. 2007;98:593-9.
- Lamberg-Allardt C, Brustad M, Meyer HE, et al. Vitamin D a systematic literature – review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res*. 2013;57:Oct 3.

- Lewis, RD, Laing EM, Hill Gallant KM, et al. A Randomized Trial of Vitamin D₃ Supplementation in Children: Dose-Response Effects on Vitamin D Metabolites and Calcium Absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4816-25.
- Lips P, Gielen E, van Schoor NM. Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *Bonekey Rep.* 2014;3:512.
- Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, et al. Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D₃ supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2693-701.
- Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer - ready for prime time? *N Engl J Med.* 2011;364:1385-7.
- Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:1039-51.
- March KM, Chen NN, Karakochuk CD, et al. Maternal vitamin D₃ supplementation at 50 µg/d protects against low serum 25-hydroxyvitamin D in infants at 8 wk of age: a randomized controlled trial of 3 doses of vitamin D beginning in gestation and continued in lactation. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:402-10.
- Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1165-8.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008;168:1629-37.
- Meyer HE, Holvik K, Lips P. Should vitamin D supplements be recommended to prevent chronic diseases? *BMJ.* 2015;350:h321.
- Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, et al., Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:841-8.
- NNR 2012. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers, 2014.
<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2014-002>
- Nygaard B, Frandsen NE, Brandt L, et al. Effects of high doses of cholecalciferol in normal subjects: a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2014;28:9:e102965.
- Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med.* 1989;110:267-74.
- Riksmaten vuxna 2010-11. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Livsmedelsverket 2012. http://www.slv.se/upload/dokument/rapporter/mat_naring/2012/riksmaten_2010_2011.pdf
- Riksmaten barn 2003. Livsmedels- och näringsintag bland barn i Sverige. Livsmedelsverket 2006.
- Sambrook PN, Chen JS, March LM, et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5477-81.

SACN. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and Health. July 2016. <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1815-22.

SBU. Rapport: Vitamin D och kalcium för att förebygga frakturer, 9 juni 2015. www.sbu.se/2015_05

SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin D. 2002. Bruxelles, Belgium.

Schlingmann K P, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410-21.

Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1997S-2008S.

Semba RD, Houston DK, Ferrucci, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with greater all-cause mortality in older community-dwelling women. *Nutr Res*. 2009;29:525-30.

Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, et al. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1688-95.

Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1852-7.

Snijder MB, van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4119-23.

Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 2005;294:2336-41.

Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010;172:81-93.

Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer*. 2004;108:104-8.

Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:313-20.

Waldman T, Sarbaziha R, Noel Bairey N C, et al. Supplements and Cardiovascular Disease: A Review. *Am J Lifestyle Med*. 2015;9:298-307.

Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010;376:180-8.

Vervel C, Zeghoud F, Boutignon H, et al. Fortified milk and supplements of oral vitamin D. Comparison of the effect of two doses of vitamin D (500 and 1,000 UI/d) during the first trimester of life]. *Arch Pediatr*. 1997;4:126-32.

Viljakainen HT, Vaisanen M, Kemi V, et al. Wintertime vitamin D supplementation inhibits seasonal variation of calcitropic hormones and maintains bone turnover in healthy men. *J Bone Miner Res*. 2009;24:346-52.

Virtanen JK, Nurmi T, Voutilainen S, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the risk of death in a general older population in Finland. *Eur J Nutr*. 2011;50:305-12.

Visser M, Deeg DJ, Puts MT, et al. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:616-22.

VKM Report 2014:1. Evaluation of tolerable upper intake levels for vitamin D in children and adolescents. Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy. Available online: www.vkm.no.

Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, et al Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:771-8.

Zheng Y T, Cui Q Q, Hong Y M, et al. A meta-analysis of high dose, intermittent vitamin D supplementation among older adults. *PlosOne*. 2015;10.

Zwart SR, Parsons H, Kimlin M, et al. A 250 µg/week dose of vitamin D was as effective as a 50 µg/d dose in healthy adults, but a regimen of four weekly followed by monthly doses of 1250 µg raised the risk of hypercalciuria. *Br J Nutr*. 2013;110:1866-72.

Bilagor

Bilaga 1. Litteratursökningar

Sökning avseende på hälsoeffekter av vitamin D

Sökningen gjordes i PubMed och gav 718 träffar. Titlar, abstracts eller artiklar är översiktligt lästa och resultat från relevanta studier har tagits med. Som relevanta studier bedömdes till exempel meta-analyser, studier med många deltagare och sammanställningar från större organisationer som till exempel från Efsa och SACN. Sökningen omfattade artiklar publicerade efter NNR 2012.

```
("Calcifediol"[MH] OR "64719-49-9"[RN] OR "19356-17-3"[RN] OR "25-hydroxycholecalciferol"[ALL] OR "25-hydroxyvitamin D"[ALL] OR "25-OHD"[ALL] OR "25(OH)D"[ALL] OR (25(OH)D[ALL]) OR "vitamin D status"[TIAB] OR "vitamin D level"[TIAB] OR "vitamin D concentration"[TIAB] OR "plasma vitamin D" [TIAB] OR "serum vitamin D" [TIAB]) AND ("Pregnancy"[MH] OR "Child Development"[MH] OR "Growth"[MH] OR "Bone and Bones"[MH] OR "Bone Development"[MH] OR "Fractures, Bone"[MH] OR "Bone Density"[MH] OR "Osteoporosis"[MH] OR "Osteomalacia"[MH] OR "Rickets"[MH] OR "Oral Health"[MH] OR "Tooth"[MH] OR "Muscle Strength"[MH] OR "Accidental Falls"[MH] OR "Neoplasms"[MH] OR "Autoimmunity"[MH] OR "Autoimmune Diseases"[MH] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[MH] OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[MH] OR "Metabolic Syndrome X"[MH] OR "Multiple Sclerosis"[MH] OR "Overweight"[MH] OR "Mortality"[MH] OR "mortality" [Subheading] OR "Blood Pressure"[MH] OR "Cardiovascular Diseases"[MH] OR "Infection"[MH] OR "bone quality"[TIAB] OR "bone mineral content"[TIAB] OR "bone health"[TIAB] OR "bone mass"[TIAB] OR osteopor*[TIAB] OR autoimmun* [TIAB] OR diabet*[TIAB] OR obes*[TIAB] OR "overweight"[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR "tumor"[TIAB] OR "tumors"[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR "falling"[TIAB] OR "falls"[TIAB] OR "Fall"[TIAB] OR "faller"[TIAB] OR "faller" [TIAB] OR "hypertension"[TIAB] OR infecti*[TIAB] OR infecte*[TIAB] OR pregnan*[TIAB] OR gestation*[TIAB]) AND ("Review"[PT] OR "Review Literature as Topic"[MH] OR review*[ALL]) AND ("humans"[mesh]) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2016/05/09"[PDAT])
```

Sökning avseende på risker med höga intag av vitamin D

```
("Vitamin D/adverse effects"[MH] OR "Vitamin D/agonists"[MH] OR "Vitamin D/poisoning"[MH] OR "Vitamin D/toxicity"[MH]) AND ("Randomized Controlled Trial"[ALL]) AND ("humans"[MH]) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2016/05/03"[PDAT])
```

Antal träffar: 70

(Dietary Supplements/adverse effects* AND "vitamin D" AND risk)

Antal träffar: 111

```
("Vitamin D/adverse effects"[MH] OR "Vitamin D/agonists"[MH] OR "Vitamin D/poisoning"[MH] OR "Vitamin D/toxicity"[MH]) AND ("humans"[MH]) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2016/05/03"[PDAT]) AND (case report*)
```

Antal träffar: 45

("Vitamin D/adverse effects"[MH] OR "Vitamin D/agonists"[MH] OR "Vitamin D/poisoning"[MH] OR "Vitamin D/toxicity"[MH]) AND ("humans"[MH]) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2016/05/31"[PDAT]) AND (review)

Antal träffar: 71

("Vitamin D/adverse effects"[MH] OR "Vitamin D/agonists"[MH] OR "Vitamin D/poisoning"[MH] OR "Vitamin D/toxicity"[MH]) AND ("humans"[MH]) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2016/05/31"[PDAT]) AND (review[Publication Type])

Antal träffar: 62

Bilaga 2. Studier publicerade efter Efsa's utvärdering 2012

Kliniska originalstudier med höga doser vitamin D publicerade 2012 (januari)-2016 (juni).

Studier på vuxna

Första författare, År, Land	Typ av studie Storlek	Exponering	Studerade biverkningar	Resultat biverkningar	Kommentarer
Nygaard 2014 Danmark	RCT, n=40 Män, kvinnor 45-55 år	75 µg vit D/dag, placebo, 16 veckor	Hyperkalciuri	Ej ökad risk för hyperkalciuri. Drop-out – inget samband med biverkningar.	Lägre dagsdos jämfört med studierna av Heaney et al, 2003 och Barger-Lux et al, 1998.
Gallagher 2014 USA	RCT, n=163 Kvinnor 57-90 år	10-120 µg vit D/dag + Ca upp till totalt 1200-1400 mg/dag, placebo, 12 mån	Hyperkalcemi Hyperkalciuri	Hyperkalcemi: 8.8 % Hyperkalciuri: 30.6 % Dock inte dosrelaterat.	Svårt att bedöma om förekomst av hyperkalcemi och hyperkalciuri beror på vitamin D, kalcium eller på båda.
Aloia 2013 USA	RCT, n=159 Kvinnor postmenopaus (ålder ej angiven)	4 grupper: 100 µg vit D/dag (endast) + Ca - 1200 mg/dag, Ca (endast), placebo, 6 mån	En mängd olika biverkningar däribland hyperkalcemi, hyperkalciuri	Kombinerad behandling med vitamin D och Ca ökade risken för hyperkalciuri.	Hyperkalcemi sällsynt i studien – 1 fall (övergående) i kombinationsgruppen.
Aloia 2014 USA	RCT, n=71 Kvinnor postmenopaus (ålder ej angiven)	20, 50, 100 µg vit D/dag, 8 veckor	Alla tänkbara inklusive hyperkalcemi och hyperkalciuri	Inga fall av hyperkalcemi eller hyperkalciuri.	Andra biverkningar bedömdes inte vara relaterade till behandling med vitamin D i studien.
Zwart 2013 USA	RCT, n=48 Män, kvinnor, Medelålder 36, 32, 35 i resp. dos-grupp, 37 år i placebo	Vit D i 3 mån: 50 µg/dag, 250, 1250 µg/vecka Vit D i 4 veckor: 1250 µg/vecka, +Vit D i 2 mån: 1250 µg/mån	Hyperkalciuri	1250 µg under 4 veckor och sedan 1 gång/mån under 2 mån ökade risken hyperkalciuri.	Få personer i varje behandlingsgrupp. Varför behandling med vecko- respektive månadsdoser?
Drincic 2013 USA	RCT, n=67 Män, kvinnor, Medelålder 47, 46, 45 i resp. dos-grupp	Vit D: 25, 125, 250 µg/dag under 21 veckor på vintern	Hyperkalcemi Hyperkalciuri	Inga fall av hyperkalcemi eller hyperkalciuri under studien.	Farmakokinetikstudie. Single blind studie. Endast obesa deltagare (BMI: 30 – 58 kg/m ²).

Studier på gravida (eventuellt i kombination med nyfödda)

Första författare, År, Land	Typ av studie Storlek	Exponering	Studerade biverkningar	Resultat biverkningar	Kommentarer
Wagner 2013 USA	RCT, n=257	50 vs 100 µg vit D/dag Start: graviditets- vecka 12-16 under en månad	Hyperkalcemi Hyperkalciuri	Inga fall av hyperkalcemi eller hyperkalciuri i någon av dosgrupperna.	Placebogrupp ansågs oetiskt i studien. Kort tid för exponering. Resultatet stämmer överens med studien av Hollis et al, 2011. Ingår i Cochrane-rapporten från 2016.
March 2015 Kanada	RCT, n=226	10, 25, 50 µg vit D/dag Start: graviditets- vecka 13-24 till 8 veckor post partum d v s under 24-35 veckor	Hyperkalcemi Hyperkalciuri	Hyperkalcemi (definition: 2.7 nmol/L) observerades hos ca 10 % av deltagarna, men ingen skillnad mellan dosgrupperna. Inga biverkningar observerade vid hypervitaminos D (definition: 225 nmol 25(OH)D/L).	Ingår inte i Cochranerapporten från 2016. Ingen placebogrupp i studien.

Studier på spädbarn

Första författare, År, Land	Typ av studie, Storlek	Exponering	Studerade biverkningar	Resultat biverkningar	Kommentarer
Holmlund-Suila 2012 Finland	RCT, n=113	10, 30, 40 µg vit D/dag n=113, placebo. Behandling under ca 10 veckor. Från 2 veckor gamla – 3 mån gamla	Hyperkalcemi	Inga biverkningar i ngn grupp. Inget barn utvecklade hyperkalcemi och kalciumvärdena skilde sig inte åt mellan dosgrupperna.	Författarna påpekar att det också behövs långtidsstudier.
Gallo 2013 Kanada	RCT, n=132 1 månad gamla spädbarn	10 µg vit D/dag (n=39) 20 µg vit D/dag (n=39) 30 µg vit D/dag (n=38) 40 µg vit D/dag (n=16) Behandling under 11 månader	Hyperkalcemi Hyperkalciuri	I gruppen 40 µg/dag ökade koncentrationen av 25(OH)D hos 93 % av barnen till 250 nmol/L – en koncentration som associerats med hyperkalcemi.	Försöket fick avbrytas i förtid för gruppen som fick 40 µg/dag.

Studier på barn >1 år

Första författare, År, Land	Typ av studie, Storlek	Exponering	Studerade biverkningar	Resultat biverkningar	Kommentarer
Abrams 2013 USA	RCT, n=64 4.0-8.9 år	25 µg vit D/dag n=32 placebo n=32 Behandling under 8 veckor	Framgår inte tydligt	Supplementering med 25 µg/dag leder till suppression av hormonet PTH, men inga biverkningar observerades i någon grupp.	Ingen ökad absorption av kalcium
Lewis 2013 USA	RCT, n=323 9-13 år Både vita och färgade barn	0, 10, 25, 50, 100 µg vit D/dag, placebo Behandling under 12 veckor på vintern i Georgia, USA	Framgår inte tydligt, men hyperkalcemi och hyperkalciuri diskuterades	Serumkalcium indikerade nivåer för hyperkalcemi hos 3 barn och 3 andra barn hade kalciumnivåer i urinen som indikerade hyperkalciuri. Dock inte dosrelaterat. 7 barn (10 %) av de som fått 100 µg/dag uppfyllde kriterierna för hypervitaminos D vid slutet av studien. Inga biverkningar rapporterade under studien.	Ingen utförlig redovisning av biverkningar. Slutsatsen: "we conclude that short-term supplementation with 4000 IU/d appears safe" är något tveksam. Författarna påpekar dock att det också behövs långtidsstudier.

Rapporten omfattar hälsoeffekter av låga och höga intag av D-vitamin eller nivåer i blodet med särskild inriktning mot vilka grupper som kan behöva D-vitamintillskott. Rapporten kommer att användas som underlag inför beslut om råd om D-vitamintillskott till grupper som riskerar för låga intag av vitamin D.

Livsmedelsverket är Sveriges expert- och centrala kontrollmyndighet på livsmedelsområdet. Vi arbetar för säker mat och bra dricksvatten, att ingen konsument ska bli lurad om vad maten innehåller och för bra matvanor. Det är vårt recept på matglädje.