D-vítamínbúskapur fullorðinna Íslendinga

Örvar Gunnarsson[1]
LÆKNANEMI

Ólafur Skúli Indriðason[2]
SÉRFRÆÐINGUR Í LYFLÆKNINGUM OG NÝRNASJÚKDÓMUM

Leifur Franzson[2]
LYFJAFRÆÐINGUR

Edda Halldórsdóttir[2]
MEINATÆKNIR

Gunnar Sigurðsson[1,2]
SÉRFRÆÐINGUR Í INNKIRTLA- OG EFNASKIPTASJÚKDÓMUM

[1]Læknadeild Háskóla Íslands, [2]Landspítali Fossvogi

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Prófessor Gunnar Sigurðsson, innkirtla- og og efnaskiptasjúkdómadeild Landspítala Fossvogi, 108 Reykjavík. *gunnars@landspitali.is*

Lykilorð: *25(OH)D, D-vítamín, kalkhormón, árstíðasveiflur, bætiefni, lýsi.*

Ágrip

Inngangur: Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna D-vítamínbúskap Íslendinga með tilliti til fæðuinntöku og framleiðslu í húð.
Rannsóknarhópur og aðferðir: Þátttakendur á aldrinum 30-85 ára voru af höfuðborgarsvæðinu og svöruðu spurningalista um mataræði, bætiefna- og lyfjanotkun. Af 2310 manna úrtaki komu alls 1630 til rannsóknarinnar (70,6% þátttaka) sem stóð frá febrúar 2001 til janúar 2003. Kannaður var styrkur 25(OH)D í sermi eftir D-vítamínneyslu, árstíma og aldursflokkum (30-45 ára, 50-65 ára og 70-85 ára). D-vítamínskortur var skilgreindur á tvo vegu: <25 nmól/l (hefðbundið) og sem sá styrkur 25(OH)D í sermi þar sem neikvætt samband 25(OH)D og kalkvakaóhóf (primary hyperparathyroidism) PTH í sermi varð tölfræðilega marktækt.
Niðurstöður: Meðalstyrkur 25(OH)D var 46,5±20 nmól/l án marktæks kynjamunar, mismunandi eftir árstíma, aldri og D-vítamíninntöku með hámarki í júní-júlí, 52,1±19,8 en lágmarki í febrúar-mars, 42,0 ±20,5 (p<0,001). Meðalstyrkur 25(OH)D var mestur í elsta aldurshópnum 50,8±19,7 en minnstur í þeim yngsta 42,5±20 eins og D-vítamíninntakan 16,6±10,4 samanborið við 9,9±9,1 µg/dag. Fylgni milli D-vítamíninntöku og styrks 25(OH)D var mest í elsta aldurshópnum, r=0,41, p<0,001 en minnst í þeim yngsta, r=0,24, p<0,001. Meðalstyrkur 25(OH)D mældist 38,0±18,9 hjá þeim sem tóku ekki bætiefni, 45,4±19,7 hjá þeim sem tóku bætiefni og 53±18,4 hjá þeim sem tóku lýsi (p<0,001).
Ályktun: Styrkur 25(OH)D í sermi fullorðinna Íslendinga er breytilegur eftir inntöku D-vítamíns, árstíma og aldri. Tæplega 15% greinast með ónógt D-vítamín samkvæmt hefðbundnum viðmiðunum en rúmlega þrefalt fleiri ef styrkur 25(OH)D í sermi, þar sem neikvæð fylgni við kalkkirtilshormón í sermi verður marktæk (45 nmól/l), er notuð sem viðmið sem samsvarar inntöku 15-20 µg/dag af D-vítamíni yfir vetrartímann. Ráðlagður dagskammtur er nú 7-10 µg/dag. Frekari rannsókna er þörf til að endurmeta skilgreiningu á D-vítamínskorti.

Inngangur

D-vítamín er sterahormón sem er nauðsynlegt fyrir eðlilegan kalk- og beinabúskap (1-3). Það er myndað í húðinni fyrir tilstilli útfjólublárra B-geisla (bylgju-

ENGLISH SUMMARY

Gunnarsson Ö, Indriðason ÓS, Franzson L, Halldórsdóttir E, Sigurðsson G

Vitamin-D homeostasis amongst adult Icelandic population

Læknablaðið 2004; 90: 29-36

Background: The purpose of this study was to examine the effect of vitamin D intake and production in skin on vitamin D homeostasis in adult Icelanders.
Methods: Participants were 30-85 years old, randomly selected from the registry of the Reykjavik area (64° N) and answered a thorough questionnaire on diet and vitamin supplements. Concentrations of 25(OH)-vitamin D [25(OH)D] in peripheral blood were examined based on season during the study period February 2001 - January 2003, vitamin D intake and age (age groups 30-45, 50-65, and 70-85 years old). We defined vitamin D deficiency as either [25(OH)D] <25 nmol/l or as [25(OH)D] where the inverse relationship between serum iPTH and [25(OH)D] became statistically significant.
Results: Of 2310 invited, 1630 subjects participated (70,6% participation) but 21 individuals were excluded due to primary hyperparathyroidism. Mean [25(OH)D] was 46.5±20 nmol/l but varied by season, age and vitamin D intake, highest in June-July, 52.1±19.8 and lowest in February-March, 42.0±20.5 (p<0.001). [25(OH)D] was highest in the oldest age group, 50.8±19.7, but lowest in the youngest, 42.5±20 as was the intake 16.6±10 µg/day compared to 9.9±9 µg/day in the youngest. The correlation between vitamin D intake and [25(OH)D] was highest for the oldest group, r=0.41, p<0.001 but lowest in the youngest, r=0.24, p<0.001. [25(OH)D] was significantly higher among users of vitamin supplements (45.4±19.7) or fish oil (53.0±18.4) than among non-users (38.0±18.9). Vitamin D insufficiency was seen among 14.5% of those participating according to traditional definition, but 50% were below [25(OH)D] of 45 nmol/l where negative correlation between [25(OH)D] and PTH became statistically significant.
Conclusions: The serum concentration of 25(OH)D at which vitamin D deficiency becomes biochemically significant is higher than traditionally thought. A daily intake of 15-20 µg/day during wintertime would be required to maintain normal homeostasis in Icelandic adults, which is considerably higher than present recommendations of 7-10 µg/day for adults. Further research is needed to define the limit for vitamin-D sufficiency.

Keywords: *vitamin D, parathyroid hormone, seasonal variation, supplements, fish oil.*

Correspondence: Gunnar Sigurðsson, *gunnars@landspitali.is*

lengd 290-315 nm) og er sólarljós því langmikilvægasta uppspretta D-vítamíns. Húðin getur undir vissum kringumstæðum séð okkur fyrir 80-100% af D-vítamínþörfum okkar (1, 4) en einnig fáum við D-vítamín úr fæðu. D-vítamínþörf úr fæðu er mismunandi eftir löndum og legu á jarðkringlunni og því nauðsynlegt að rannsaka D-vítamínbúskap í hverju landi fyrir sig. Núgildandi ráðlögð neysla D-vítamíns á Íslandi er 10 míkrógrömm (µg) á dag fyrir börn, unglinga og fólk eldra en 60 ára en 7 µg fyrir fólk á miðjum aldri (5).

Algengustu orsakir D-vítamínskorts eru skortur á sólarljósi og/eða skortur á D-vítamíni í fæðu en það er helst að finna í sjávarfangi, eggjum og lifur en einnig þar sem því er bætt út í fæðu en hér á Íslandi er það til dæmis smjörlíki, Dreitill, Fjörmjólk og ýmsar tegundir morgunkorns (6). Beinkröm (rickets) í börnum og beinmeyra (osteomalacia) í fullorðnum eru alvarlegustu afleiðingar D-vítamínskorts (7). Afleiðingar truflunar á D-vítamínbúskap geta komið fram löngu áður en bein merki um áðurnefnda sjúkdóma koma fram (7, 8). Þetta hefur almennt verið viðurkennt og hefur styrkur 25(OH)D í sermi verið notaður sem mælikvarði á eðlilegan D-vítamínbúskap (9, 10). Til að verða virkt þarf D-vítamín að gangast undir tvö efnahvörf. Í lifur myndast 25(OH)D (calcidiol) og í nýrum myndast 1,25(OH)D sem er hið virka form D-vítamíns.

Á síðustu árum hefur þannig verið sýnt fram á tengsl vægari D-vítamínskorts við beinþynningu hjá eldra fólki valdandi hækkun á kalkhormóni og auknu beinniðurbroti (2, 7, 11, 12). Þá hefur verið bent á tengsl D-vítamínskorts við minnkaðan vöðvakraft og auknar líkur á byltum (13). Einnig er líklegt að verkun D-vítamíns skipti máli fyrir ýmsa aðra líkamsstarfsemi, meðal annars ónæmiskerfið (14-16).

Skilgreining á eðlilegum neðri mörkum á styrk 25(OH)D í sermi eru nokkuð mismunandi eftir rannsakendum og löndum en hafa verið talin vera á bilinu 20-37,5 nmól/l (10). Styrkur PTH (primary hyperparathyroidism hefur nýlega einnig verið notaður sem mælikvarði á D-vítamínskort þar sem miðað er við að seyting PTH sé í lágmarki við æskilegan styrk 25(OH)D (17, 18).

Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna árstíðabundnar sveiflur á D-vítamínbúskap Íslendinga á aldrinum 30-85 ára og meta með mælingum á D-vítamíninntöku, hversu miklu máli mataræði skipti í D-vítamínbúskapnum. Með því að skoða samband 25(OH)D og PTH var ætlunin að finna æskilegan styrk 25(OH)D í sermi og áætla æskilega D-vítamínneyslu út frá því.

Rannsóknarhópur og aðferðir

Úrtak

Slembiúrtak var tekið úr íbúaskrám Reykjavíkur og nágrannasveitarfélaga og þátttakendur valdir úr árgöngum fæddum árin 1916-1961 með fimm ára millibili, alls 10 árgangar. Upprunalega endurspeglaði úrtakið því aldurinn 40-85 ára, 144 konur í hverjum árgangi og 96 karlar. Ári síðar var bætt við 144 körlum og 96 konum sem fædd voru árið 1972 og var þeim skipt niður á þá 12 mánuði rannsóknarinnar sem eftir voru. Heildarúrtak var því 2640 einstaklingar á aldursbilinu 30-85 ára. Ástæða þess að fleiri konur en karlar voru í úrtakinu var sú að gert var ráð fyrir því að fleiri konur yrðu útilokaðar frá öðrum hlutum rannsóknarinnar, til dæmis vegna notkunar hormónalyfja sem áhrif gætu haft á sumar niðurstöður en í þessari rannsókn voru allir teknir með. Rannsóknin stóð frá byrjun febrúar 2001 til loka janúar 2003 og spannar því samtals tveggja ára tímabil. Þeir einstaklingar sem voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni voru barnshafandi konur, konur með barn á brjósti og útlendingar með skammtímadvöl á Íslandi, en jafnframt þeir sem reyndust brottfluttir (alls 330). Einnig voru þátttakendur með kalkvakaóhóf (PTH >65 pmól/l og jónað kalsíum ≥1,30 mmól/l) útilokaðir þar sem sá sjúkdómur raskar eðlilegum tengslum 25(OH)D og PTH (alls 21 einstaklingur). Rannsóknin var framkvæmd með samþykki Persónuverndar og Vísindasiðanefndar.

Almennur spurningalisti

Send var út skrifleg þátttökubeiðni með reglubundnu millibili (mánaðarlega) og þeir sem svöruðu játandi varðandi þátttöku fengu sent annað bréf ásamt spurningalista þar sem meðal annars var spurt um heilsufarssögu, notkun lyfja og bætiefna. Við komu var farið í gegnum spurningalistann og aðstoð veitt við útfyllingu þar sem þess var þörf.

Könnun á kalk- og D-vítamínneyslu

Stuðst var við staðlaðan spurningalista frá Manneldisráði um mataræði sem hannaður var með það að markmiði að meta neyslu valinna næringarefna, meðal annars D-vítamíns og kalks. Listinn tekur því nákvæmar til þeirra fæðutegunda sem vega þyngst í neyslu Íslendinga á þessum næringarefnum, til dæmis mjólkurvara, fisks og lýsis (12). Íslenski gagnagrunnurinn um efnainnihald matvæla (ÍSGEM) (19) var lagður til grundvallar við útreikninga ásamt uppskriftagrunni Manneldisráðs. Svör þátttakenda voru skönnuð inn á tölvu og reikniforrit Manneldisráðs ICEFOOD var notað til útreikninga á fæðu og næringarefnum. Síðustu þrír mánuðir eru hafðir í huga við útfyllingu listans og niðurstöður eru birtar sem meðaltalstölur yfir neyslu næringarefna dag hvern á því tímabili.

Sólskinsstundir

Fjöldi sólskinsstunda var fenginn frá Veðurstofu Íslands fyrir rannsóknartímabilið til að gefa mynd af áhrifum sólarljóss á D-vítamínbúskap.

Blóðrannsóknir

Öll blóðsýni voru tekin fastandi á milli kl. 8:00 og 10:00, skilin innan klukkustundar og fryst við -80°C fram að mælingu. Sýnatökur og blóðrannsóknir voru allar framkvæmdar af sama meinatækninum (E. H.).

25(OH)D í sermi var mælt með RIA (DiaSorin, Stillwater, MN, BNA). Breytistuðlar aðferðarinnar (coefficient of variation, CV%) voru 6,9% og 8,5% fyrir 37,0 og 126,9 nmól/l. Viðmiðunarmörk frá framleiðanda eru 25-100 nmól/l. Aðferðin mælir bæði 25(OH)D2 og 25(OH)D3.

PTH var mælt með ECLIA (ElectroChemiLuminescence Immuno Assay

Elecsys 2010, Roche Diagnostics, BNA). Breytistuðull aðferðarinnar er 2,9% fyrir 67,97 ng/l. Viðmiðunarmörk mælingar eru 15-65 ng/l.

Úrvinnsla

Við úrvinnslu var þátttakendum skipt niður í aldurshópana 30-45 ára, 50-65 ára og 70-85 ára. Þeim sem svöruðu spurningu um bætiefnainntöku var skipt niður í hópana „taka ekki bætiefni“, „taka vítamíntöflur” og „taka lýsi með/án annarra bætiefna”. Þeir sem tóku hákarlalýsi voru ekki teknir með í þann hóp sem tók inn lýsi þar sem hákarlalýsi inniheldur mjög lítið D-vítamín (20).

Samanburður milli tveggja hópa var gerður með Student’s t-prófi en samanburður milli fleiri en tveggja hópa var gerður með ANOVA og Tukey-prófi. Við fylgniathuganir milli tveggja eða fleiri breyta var notast við fylgnistuðul Pearsons þegar breytur voru normaldreifðar en þegar breytur voru ekki normaldreifðar var notast við fylgnistuðul Spearmans. Einnig notuðum við línulega aðhvarfsgreiningu (linear regression) til að kanna samband 25(OH)D styrks og D-vítamínneyslu. Staðbundin bestun (local linear regression) var notuð til að teikna samband styrks PTH og 25(OH)D.

Öll tölfræðileg úrvinnsla var gerð með tölfræðiforritinu SPSS (útgáfa 11,5, SPSS Inc, Chicago, Il, BNA). Niðurstöður eru settar fram sem meðaltal ± staðalfrávik fyrir samfelldar breytur og sem hlutfall (%) fyrir flokkunarbreytur.

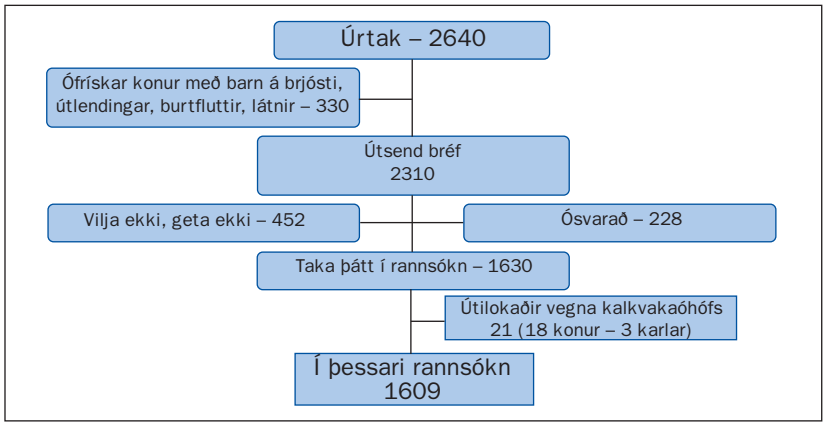
Niðurstöður

Af 2310 manna endanlegu úrtaki komu 1630 (70,6% þátttaka) til rannsóknarinnar en af þeim var 21 einstaklingur útilokaður frá þessari rannsókn vegna kalkvakaóhófs. Því tóku 1609 einstaklingar þátt í þessum hluta rannsóknarinnar (mynd 1). Þar af svöruðu 1494 (92,9%) mataræðisspurningalista en allir spurningum um bætiefni og lýsi. Af þeim sem tóku þátt voru konur 1023, meðalaldur 58,5±14,8 ár og karlar 586, meðalaldur 59,9±14,8 ár. Í aldursflokki 30-45 ára voru 276 konur og 139 karlar, í aldursflokki 50-65 ára, 430 konur og 244 karlar og í aldursflokki 70-85 ára voru 317 konur og 203 karlar. Tafla I sýnir helstu breytur þessara aldursflokka.

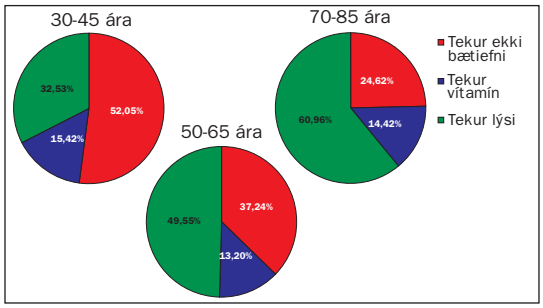
Tafla I. *Helstu breytur eftir aldursflokkum.*

	Aldursflokkar		
	30-45 ára n=415	50-65 ára n=674	70-85 ára n=520
S-25(OH)D (nmól/l)	42,5 ± 20,0	45,7 ± 19,8	50,8 ± 19,7
S-PTH* (ng/l)	36,1 ± 16,4	40,3 ± 17,4	44,9 ± 21,1
D-vítamínneysla (µg/dag)	9,9 ± 9,1	13,3 ± 9,9	16,6 ± 10,4
Kalkneysla (mg/dag)	1178 ± 544	1224 ± 537	1309 ± 547

*PTH – Primary hyperparathyroidism = kalkvakaóhóf.



Mynd 1. *Flæðirit rannsóknarinnar. Skilmerki fyrir kalkvakaóhóf var PTH >65 ng/l og jónað kalsíum ≥ 1,30 mmól/l.*

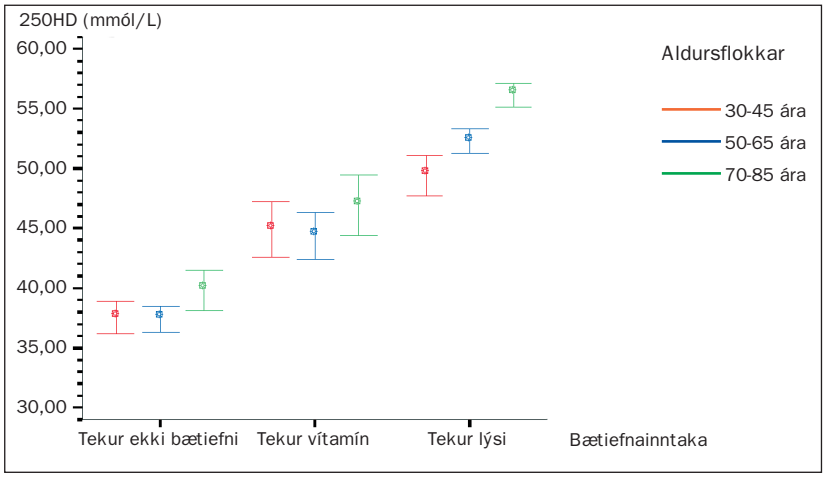


Mynd 2. *Hlutfall (%) þeirra sem tóku bætiefni meðal aldursflokka.*

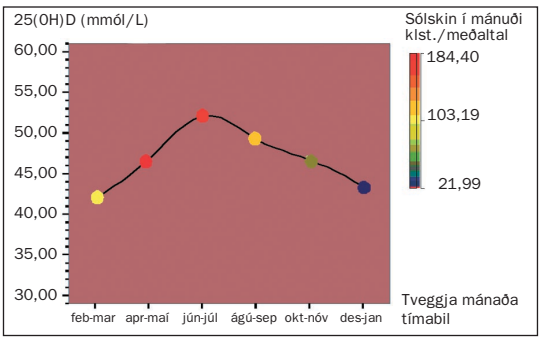
Meðalstyrkur 25(OH)D og PTH jókst marktækt með aldri ($p<0,001$) og var marktækur munur á styrk þessara tveggja breyta milli allra aldursflokka ($p<0,001$-$0,05$). Styrkur 25(OH)D mældist á bilinu 6,3-144,4 nmól/l en styrkur PTH á bilinu 4,4-177,5 ng/l og var fylgni þessara tveggja breyta neikvæð ($r=-0,21$, $p<0,001$). Munur á styrk 25(OH)D milli kynja mældist ekki marktækur. Meðalstyrkur PTH var 10% hærri hjá konum en körlum í öllum aldursflokkum ($p<0,05$). D-vítamínneysla var 0-44,6 µg/dag og jókst með aldri ($p<0,001$) með marktækum mun milli aldursflokka ($p<0,001$). Hún var meiri hjá körlum í heild ($p<0,001$) þó munurinn hafi eingöngu verið marktækur í eldri hópunum tveimur ($p<0,05$). Kalkneysla jókst einnig með aldri ($p<0,001$) þar sem marktækur munur var milli aldursflokka ($p<0,05$) en ekki milli kynja.

Tengsl bætiefnainntöku við styrk 25(OH)D í sermi

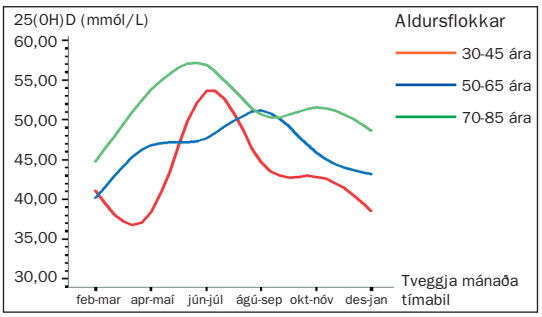
Mynd 2 sýnir notkun bætiefna sem var mjög mismunandi milli aldurshópa. Þar er helst áberandi mjög aukin notkun lýsis með aldri og að meira en helming-



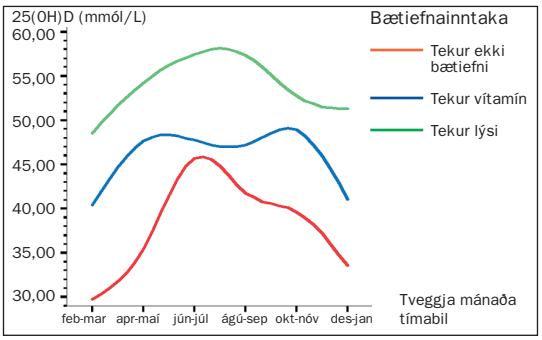
Mynd 3. *Tengsl bætiefnainntöku við styrk 25(OH)D milli aldursflokka. Meðaltal og staðalvilla meðaltals.*



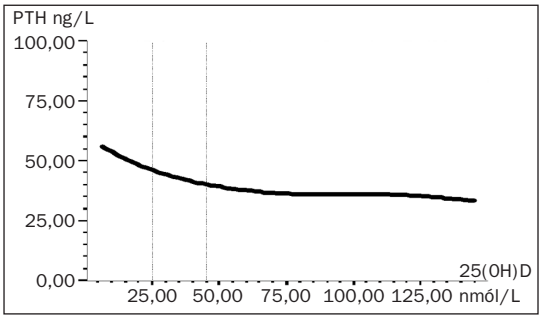
Mynd 4. *Árstíðasveifla 25(OH)D hjá öllum hópnum. Lína sýnir meðaltalstölur. Litaðir punktar á meðaltalslínu sýna fjölda sólarstunda eftir mánuðum að meðaltali miðað við kvarða hægra megin á mynd. Mesti styrkur næst í júní-júlí en sá minnsti í febrúar-mars. Munur á mesta og minnsta meðalstyrk er 10 nmól/l (p<0,001).*



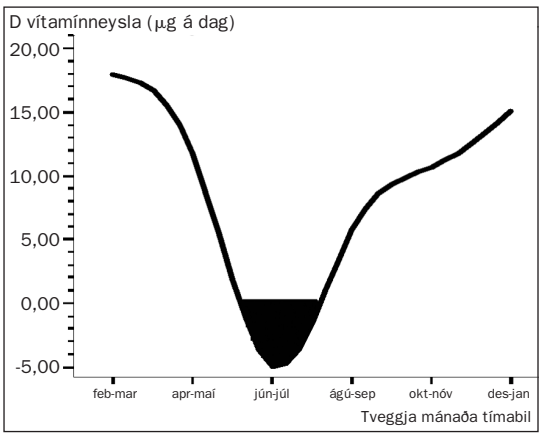
Mynd 5. *Árstíðasveiflur 25(OH)D meðal mismunandi aldursflokka. Línur sýna meðaltalstölur. Munur á mesta og minnsta meðalstyrk var 15,3 nmól/l hjá 30-45 ára, 11,0 nmól/l hjá 50-65 ára og 12,1 nmól/l hjá 70-85 ára (p≤0,001).*



Mynd 6. *Áhrif bætiefnainntöku á árstíðabreytingar 25(OH)D allra þátttakenda. Línur sýna meðaltalstölur. Árstíðasveifla hjá hóp sem tók ekki bætiefni er 16,0 nmól/l (p<0,001), vítamínhóp 8,4 nmól/l (p>0,05) og lýsishóp 8,9 nmól/l (p<0,05). Lægsti meðalstyrkur 25(OH)D mældist í febrúar-mars hjá þeim sem tóku ekki bætiefni, 29,8 nmól/l, en hæsti meðalstyrkur mældist hjá þeim sem taka lýsi, 57,4 nmól/l í ágúst-september.*



Mynd 7. *Samspil 25(OH)D og PTH. Staðbundin bestun. Lóðrétt punktalína við styrk 25(OH)D upp á 25 nmól/l sýnir þau viðmiðunarmörk sem notuð hafa verið til að gefa til kynna skort á 25(OH)D og lóðrétt punktalína við 45 nmól/l sýna þau mörk þar sem neikvæð fylgni 25(OH)D og PTH hættir að vera tölfræðilega marktæk í úrtakinu.*



Mynd 8. *Æskileg meðal-D-vítamínneysla fyrir alla þátttakendur á ári. Skyggða svæðið táknar það tímabil þar sem D-vítamínneysla virðist óþörf. Mest er æskileg D-vítamínneysla í febrúar-mars, eða 18 µg/dag, en neysla D-vítamíns í júní-júlí virðist óþörf þar sem hún reiknast sem -5 µg/dag.*

ur yngsta aldursflokksins neytir engra bætiefna. Styrkur 25(OH)D jókst marktækt (p<0,05) hjá öllum aldursflokkum við töku vítamína og enn meira við töku lýsis (mynd 3). Elsti aldursflokkurinn var með mestan styrk 25(OH)D í öllum bætiefnaflokkunum.

Árstíðasveiflur 25(OH)D í sermi

Mynd 4 sýnir styrk 25(OH)D eftir árstíma þar sem mesti styrkur kom fram yfir sumarmánuðina (52,1 ±19,8) en minnstur í svartasta skammdeginu (42,0 ±20,5) og helst því í hendur við fjölda sólarstunda. Munurinn var marktækur (p≤0,001) hjá öllum aldursflokkum (mynd 5) en stærsta sveiflan var hjá þeim yngsta.

Áhrif bætiefnainntöku á árstíðasveiflu eru sýnd á mynd 6 sem sýnir að þeir sem taka ekki bætiefni eru bæði með stærstu sveifluna og lægsta meðalstyrkinn á 25(OH)D. Þeir sem taka vítamín og lýsi eru með minni sveiflu um hærri meðalstyrk 25(OH)D.

Samband 25(OH)D og PTH í sermi
Mynd 7 sýnir samband 25(OH)D og PTH. Við styrk 25(OH)D um 45 nmól/l hættir neikvæð fylgni 25(OH)D og PTH að vera tölfræðilega marktæk (r= -0,065, p=0,067). Þetta samband 25(OH)D og PTH var svipað fyrir alla aldurshópa.

Ef styrkur 25(OH)D við 45 nmól/l er skilgreindur sem æskilegur styrkur eru að meðaltali um helmingur þátttakenda með of lítinn styrk 25(OH)D en 14,5% ef miðað væri við 25 nmól/l. Þær tölur eru enn hærri í yngri aldursflokkum.

Samband D-vítamínneyslu og styrks 25(OH)D í sermi
Tafla II sýnir fylgni D-vítamínneyslu og styrks 25(OH)D sem jókst með aldri. Tafla III sýnir að sé miðað við ráðlagða D-vítamínneyslu, 10 µg/dag fyrir alla þátttakendur, eru 47% þeirra með D-vítamínneyslu undir ráðlögðum dagskammti.

Samband D-vítamínneyslu og styrks 25(OH)D var skoðað með línulegri aðhvarfsgreiningu sem gefur jöfnu bestu línu fyrir samband þessara breyta (25(OH)D nmól/l = 36,5 + 0,75 * D-vítamínneysla µg/dag) en samkvæmt henni væri æskileg meðalneysla yfir árið 11 µg/dag fyrir allan hópinn til að halda styrk 25(OH)D yfir 45 nmól/l. Elsti aldursflokkurinn neytti að meðaltali 16,6 µg/dag af D-vítamíni en styrkur 25(OH)D hjá þeim hópi fór aldrei niður fyrir 45 nmól/l yfir árið. Sama gilti fyrir lýsishópinn í heild sinni en meðalstyrkur 25(OH)D þeirra var 53,4 nmól/l og meðal D-vítamínneysla, 20,3 µg/dag. Þeir sem tóku bara vítamín voru með samsvarandi gildi, 45,4 nmól/l og 10,8 µg/dag og þeir sem tóku hvorki lýsi né vítamín voru með gildin 38,0 nmól/l og 5,3 µg/dag.

Útreiknuð D-vítamínþörf eftir aldri og árstíðum
Á mynd 8 er æskileg D-vítamínneysla allra þátttakenda skoðuð með tilliti til mismunandi mánaða yfir árið og sýnir að æskileg neysla væri mest í febrúar-mars, 18 µg/dag en neysla D-vítamíns í júní-júlí virðist óþörf. Fylgni milli D-vítamínneyslu og styrks 25(OH)D reyndist mest í apríl-maí (r=0,502, p<0,001) en minnst í júní-júlí (r=0,195, p<0,01).

Þeir sem tóku ráðlagðan dagskammt af D-vítamíni 7-10 µg/dag höfðu meðalstyrk 25(OH)D nálægt 45 nmól/l en voru neðan þeirra marka í meira en fjóra mánuði að vetrinum.

Umræða

Í þessari rannsókn var D-vítamínbúskapur Íslendinga á aldrinum 30-85 ára metinn með tilliti til D-vítamíninntöku, árstíðasveiflu styrks 25(OH)D og sambands 25(OH)D við seytingu PTH. Niðurstöðurnar sýna að neysla bætiefna og sérstaklega lýsis skiptir miklu máli fyrir eðlilegan D-vítamínbúskap. Verulegar árstíðasveiflur í styrk 25(OH)D sjást hjá öllum aldursflokkum og stór hluti Íslendinga í þessum aldurshópum neytir of lítils D-vítamíns til að viðhalda æskilegum styrk á 25(OH)D yfir allt árið.

Tafla II. *Fylgni (r) milli D-vítamínneyslu og styrks 25(OH)D hjá aldursflokkum.*

	Aldursflokkar			
	30-45 ára	50-65 ára	70-85 ára	Allir
(r)	0,245*	0,394*	0,408*	0,384*

*p<0,001

Tafla III. *Hlutfall (%) þátttakenda með D-vítamínneyslu minni en 10 µg/dag.*

	Aldursflokkar			
	30-45 ára	50-65 ára	70-85 ára	Allir
(%)	61,9	47,3	33,9	47,1

Tengsl bætiefnainntöku við styrk 25(OH)D í sermi
Styrkur 25(OH)D jókst eins og við var að búast við aukna bætiefnainntöku. Hlutfall þeirra sem taka lýsi hækkar með aldri sem skýrir aukinn styrk 25(OH)D með aldri ásamt meiri inntöku D-vítamíns í fæðu meðal eldri aldurshópa. Í öðrum rannsóknum hefur verið sýnt fram á lægri styrk 25(OH)D hjá eldri einstaklingum sem er talið orsakað af minni áhrifum sólarljóss með aldri (21) en þekkt er að möguleikar til framleiðslu á D-vítamíni í húð skerðast með aldri (4, 22, 23).

Hvert µg af D-vítamíni eykur styrk 25(OH)D um 1,7 nmól/l samkvæmt okkar útreikningum. Þessi tala er á mjög líkum nótum og í öðrum rannsóknum, 1,6-2,2 nmól/l fyrir hvert µg (24-28). Þó hafa sést mun lægri tölur svo sem 0,7 nmól/l fyrir hvert µg en svo virðist sem upphafsstyrkur 25(OH)D skipti miklu máli í þessu sambandi þar sem meiri hækkun verður þegar um lægri upphafstyrk 25(OH)D er að ræða (9).

Árstíðasveiflur 25(OH)D í sermi
Niðurstöðurnar sýna verulegar árstíðasveiflur á styrk 25(OH)D á Íslandi. Þessi árstíðabundna sveifla sést hjá öllum aldursflokkum en mest áberandi hjá yngsta aldursflokknum vegna lítillar D-vítamíninntöku og góðrar framleiðslugetu í húð fyrir tilstilli sólar sem orsakar mikla aukningu í styrk 25(OH)D yfir sumarmánuðina. Minnsta árstíðabundna sveiflan er hjá miðaldursflokknum en lítið eitt stærri hjá elsta aldursflokknum sem skýrist af mismikilli D-vítamíninntöku og ólíkri framleiðslugetu í húð. Athyglisvert er að hámarksstyrkur 25(OH)D næst síðar hjá miðaldurshópnum en hinum tveimur sem gæti ef til vill skýrst af sameiginlegum áhrifum sólar og lýsis og/eða utanlandsferðum þess aldurshóps.

Erlendar rannsóknir hafa sýnt að framleiðsla D-vítamíns í húð sé háð breiddargráðu og liggi niðri yfir háveturinn, til dæmis í Boston (BNA; 42° N, engin framleiðsla í desember-febrúar), Edmonton (Kanada; 52° N, engin framleiðsla frá nóvember-mars)

(30) og Bergen (Noregi; 61° N, engin framleiðsla frá október og út mars) (31) og því má teljast líklegt að hér í Reykjavík (64° N) sé engin framleiðsla á D-vítamíni í húð frá október fram í apríl.

Bætiefnainntaka dregur úr árstíðasveiflunni þrátt fyrir að ná ekki að upphefja hana. Þannig er á heildina litið minnsta marktæka árstíðasveiflan hjá þeim sem taka lýsi en sú mesta hjá þeim sem taka ekki bætiefni. Þeir sem taka lýsi fara aldrei niður fyrir 45 nmól/l í styrk 25(OH)D en það gera aftur á móti þeir sem taka bara vítamín og að sjálfsögðu þeir sem neyta hvorki vítamína né lýsis.

Samband 25(OH)D og PTH í sermi

Þegar samband 25(OH)D og PTH er skoðað sést að styrkur 25(OH)D fór að hafa marktæk áhrif á seytingu PTH neðan við 45 nmól/l. Þetta samband virðist vera svipað fyrir alla aldursflokka. Aðrir rannsakendur hafa fengið svipaðar niðurstöður þrátt fyrir að gera megi ráð fyrir að mismunandi kalkneysla milli þjóða geti haft áhrif á innbyrðis samband 25(OH)D og PTH og mismunandi mæliaðferðir voru notaðar. Need og félagar (32) fengu marktæka aukningu seytingar PTH neðan styrks 25(OH)D upp á 40 nmól/l fyrir konur sem komnar voru yfir tíðahvörf (meðalaldur 62 ár). Outila et al (18) fengu sömu tölu (40 nmól/l) fyrir stúlkur á aldrinum 14-16 ára búsettar í Helsinki (60° N) en Malabanan (17) dró mörkin við 50 nmól/l fyrir 35 sjúklinga á aldrinum 49-83 ára. Í rannsókn Gunnars Sigurðssonar og fleiri (33) hér á Íslandi voru þessi mörk dregin sjónrænt við styrk 25(OH)D neðan við 50 nmól/l fyrir sjötugar konur.

Ef miðað er við mörk ónógs D-vítamíns þar sem hallatala línunnar verður sjónrænt frábrugðin núlli í okkar rannsókn, er hins vegar verið að tala um mun meiri styrk 25(OH)D, eða um það bil 80 nmól/l, en þá er styrkur PTH um 35 ng/l. Kinyamu fékk á þennan hátt út að konur á aldrinum 65-77 ára þyrftu styrk 25(OH)D upp á 122 nmól/l til að ná meðalstyrk PTH ungra kvenna (3). Önnur rannsókn (28) tók til karla og kvenna á aldrinum 30-65 og þar byrjar aukin seyting PTH við styrk 25(OH)D neðan við 78 nmól/l en jafnvægið næst við styrk PTH upp á 36 ng/l. Þessi niðurstaða var óháð aldri og kyni þátttakenda.

Samkvæmt Meunier (34) hafa þær rannsóknir sem sýnt hafa fram á verndandi áhrif D-vítamíns gagnvart beinbrotum (27, 35, 36) einnig náð að lágmarka seytingu PTH en þar sem það hefur ekki tekist hefur brotahættan ekki minnkað (37). Skaðleg áhrif langvarandi vægrar hækkunar á PTH eru ekki nægilega vel þekkt en þessar rannsóknir benda vissulega til þess að slíkt ástand kunni að veikja styrk beina og stuðla að brotum (38). Allar ofannefndar tölur um lægri mörk á 25(OH)D eru augljóslega hærri en þær sem áður hafa verið notaðar, 20-37,5 nmól/l en þau gildi eru mismunandi eftir því hvar í heiminum blóðsýni eru tekin og eru reiknaðar sem meðaltalstöl í heilbrigðum hópi einstaklinga plús tvö staðalfrávik (nær til 95% einstaklinga) (10). Bent hefur verið á að þeir hópar sem notaðir hafa verið til að finna viðmiðunarstyrkinn hafi sjálfir verið haldnir D-vítamínskorti (15). Flest bendir því til að sá styrkur 25(OH)D sem til þessa hefur verið notaður sem mælikvarði á fullnægjandi D-vítamínbúskap (20-37,5 nmól/l) hafi verið vanmetinn (17, 18, 39).

Í fyrrnefndri rannsókn í Helsinki (60° N) sem gerð var að vetri til voru 61,8% stúlknanna með meðalstyrk 25(OH)D undir 40 nmól/l (18). Í fyrri rannsókn á Íslandi (33) sem spannaði tímabilið september-maí var meðalstyrkur 25(OH)D hjá 12-15 ára stúlkum, 34,6 nmól/l og því má áætla að enn stærra hlutfall ungra stúlkna á Íslandi hafi ónógt D-vítamín en sá aldurshópur sem okkar rannsókn nær til.

Niðurstöður okkar benda því til þess að mörk ónógs D-vítamíns ættu að vera dregin við styrk 25(OH)D um það bil 45 nmól/l samkvæmt okkar mæliaðferð.

Samband D-vítamínneyslu og styrks 25(OHD í sermi og útreiknuð D-vítamínþörf

Þegar samband D-vítamínneyslu og styrks 25(OH)D var skoðað sást mikil dreifing milli D-vítamínneyslu og styrks 25(OH)D sem skýrist væntanlega af mismiklum áhrifum sólarljóss, ljósabekkja eða utanlandsferða í hópnum sem við höfum ekki upplýsingar um. Jafnframt getur óvissa í mati á D-vítamínneyslu og breytileiki milli einstaklinga, til dæmis hvað varðar framleiðslugetu D-vítamíns í húð, haft sín áhrif.

Línulega aðhvarfsgreiningin greinir ekki á milli þess hvort styrkur 25(OH)D er tilkominn fyrir tilstilli sólar eða fæðu. Þar sem ekki er lengur talið eðlilegt að gera ráð fyrir framleiðslu D-vítamíns í húð yfir allt árið (40, 41) sem var þó gert við núgildandi ráðleggingar (10) er best að áætla D-vítamínneyslu út frá elsta aldursflokknum. Sá aldursflokkur fer aðeins einu sinni með meðalstyrk 25(OH)D undir 45 nmól/l yfir árið en meðalneysla D-vítamíns hjá þeim aldursflokki er 16,6 µg/dag. Því má áætla að æskileg meðalneysla þyrfti að vera í kringum 17 µg/dag til þess að halda styrk 25(OH)D yfir 45 nmól/l yfir árið. Sýnt hefur verið fram á að til að ná minnkaðri brotahættu hjá konum eftir tíðahvörf þurfa þær að taka að minnsta kosti 12,5 µg/dag (42). Ráðlagðir dagskammtar myndu verða mun hærri sé tekið tillit til þarfa 95% einstaklinga (3, 4, 43, 44). Einn rannsakandi hefur jafnvel gengið svo langt að segja að ráðlagðir dagskammtar nægi eingöngu til að fullnægja 10% af D-vítamínþörfum okkar sé miðað við æskilegan styrk 25(OH)D upp á 80 nmól/l (9).

Til þessa hefur ekki verið talið ráðlegt að taka meira en 50 µg á dag af D-vítamíni að staðaldri (10) en nýlegar rannsóknir hafa sýnt fram á að líklega er óhætt að taka mun stærri skammta. Heaney (9) taldi að æskilegir dagskammtar ættu að vera tvöfalt það

magn. Vieth (44) komst að samsvarandi niðurstöðu með 100 µg á dag þar sem aukning varð úr 40,7 nmól/l að meðaltali upp í 96 nmól/l. Jafnframt er styrkur 25(OH)D upp á 200 nmól/l ekki óalgengur meðal heilbrigðra einstaklinga sem eru mikið út í sólskini (16). Þó ber að taka fram að svo virðist sem ekki hafi verið tekið tillit til kalkneyslu í þessum rannsóknum. Jafnframt þessu er talið að minnsti skammtur sem staðfest hefur verið að hafi óæskilegar afleiðingar, 95 µg á dag (10), sé byggður á röngum gögnum og sé í raun mun stærri (9, 44), jafnvel 1075 µg á dag (41).

Okkar rannsókn er ein sú fyrsta sem leggur mat á D-vítamínbúskap svo stórs hóps einstaklinga af báðum kynjum og spannar jafnframt svo breitt aldursbil. Þessi rannsókn hefur þó sínar takmarkanir. Hér er um þversniðsrannsókn að ræða og því er ekki verið að mæla sömu þátttakendur endurtekið. Æskilegt hefði verið að hafa með spurningar er vörðuðu utanlandsferðir og notkun ljósabekkja. Í þessari rannsókn er mikill fjöldi eldri einstaklinga sem ekki er víst að muni allar fæðuvenjur sínar nákvæmlega. Ekki var unnt að gera greinarmun á milli mismunandi gerða vítamína sem neytt var. Að lokum er allur samanburður milli okkar rannsóknar og annarra háður þeim annmarka að allt að 33% ósamræmi er á milli rannsóknarstofa í mælingum á 25(OH)D vegna mismunandi mæliaðferða (38).

Samantekt

Verulegar sveiflur eru á styrk 25(OH)D í sermi Íslendinga eftir árstíma, mismiklar eftir aldri, vítamíninntöku og bætiefnainntöku. Tæplega 15% greinast með ónógt D-vítamín samkvæmt hefðbundnum viðmiðunum en rúmlega þrefalt fleiri ef styrkur 25(OH)D í sermi þar sem neikvæð fylgni við kalkkirtilshormón í sermi verður marktæk (45 nmól/l) er notuð sem viðmið og samsvarar inntöku 15-20 µg af D-vítamíni yfir vetrartímann (meðalþörf). Ráðlagður dagskammtur er nú 7-10 µg/dag en niðurstöður okkar gefa ástæðu til að ætla að dagskammtur þurfi að vera mun hærri ef tryggja ætti öllum nægilegt D-vítamín samkvæmt nýlegum skilgreiningum.

Vissulega er þörf á frekari rannsóknum til að endurmeta skilgreiningu á D-vítamínskorti í öllum aldurshópum og þá ekki aðeins með tilliti til beinabúskapar heldur einnig annarra áhrifa D-vítamíns, sérstaklega vöðvastarfsemi. Niðurstöður okkar gefa fulla ástæðu til að íhuga hvort auka beri D-vítamíninnihald matvæla hér á landi. Jafnvel þó að fólk taki lýsi eða bætiefni eins og æskilegt er eru engar líkur á að fleiri D-vítamínbættar matvörur geti leitt til ofskömmtunar á D-vítamíni.

Þakkir

Sérstakar þakkir fyrir aðstoð við framkvæmd og úrvinnslu rannsóknarinnar fá Guðrún Kristinsdóttir, ritari fyrir yfirumsjón og skipulagningu, og Laufey Steingrímsdóttir og Hólmfríður Þorgeirsdóttir, Manneldisráði Íslands, fyrir úrvinnslu og umsjón mataræðisspurningalista. Höfundar vilja jafnframt færa þátttakendum í rannsóknninni og öðrum sem komu að framkvæmd hennar bestu þakkir. Einnig fær Styrktarsjóður St. Jósefsspítala, Landakoti, þakkir fyrir veittan styrk til rannsóknarinnar. Maríu Henley er þökkuð ritvinnsla þessarar greinar.

Heimildir

1. Holick MF. Vitamin D: new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994; 60: 619-30.
2. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 92-8.
3. Kinyamu HK, Gallagher JC, Rafferty KA, Balhorn KE. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites. Am J Clin Nutr 1998; 67: 342-8.
4. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J Intern Med 2000; 247: 260-8.
5. Icelandic Nutrition Council. Recommended Dietary Allowances. 1996.
6. Manneldisráð Íslands. Sótt 26.05.03 á vefsíðuna: *www.manneldi.is*
7. Heaney RP. Lessons for nutritional science from vitamin D. Am J Clin Nutr 1999; 69: 825-6.
8. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. Med J Aust 2002; 177: 149-52.
9. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr 2003; 77: 204-10.
10. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary reference inputs for calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D, and fluoride. Washington DC: National Academy Press; 1997.
11. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am J Clin Nutr 1995; 61 (Suppl): 638S-45S.
12. Sigurðsson G, Franzson L, Steingrímsdóttir L, Sigvaldason H. The association between parathyroid hormone, vitamin D and bone mineral density in 70-year-old Icelandic women. Osteoporos Int 2000; 11: 1031-5.
13. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2003; 18: 343-51.
14. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem 2003; 88: 296-307.
15. Holick MF. Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care? Am J Clin Nutr 2002; 76: 3-4.
16. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999; 69: 842-56.
17. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998; 351: 805-6.
18. Outila TA, Karkkainen MUM, Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. Am J Clin Nutr 2001; 74: 206-10.
19. Rannsóknarstofnun Landbúnaðarins. Íslenski gagnagrunnurinn um efnainnihald matvæla. Reykjavík: Fæðudeild RALA; 2002.
20. Hákarlalýsisperlur. Sótt 26.05.03 á vefsíðuna: *www.lysi.is*
21. Perry HM, 3rd, Horowitz M, Morley JE, Patrick P, Vellas B, Baumgartner R, et al. Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in older people. Metabolism 1999; 48: 1028-32.
22. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet radiation. Lancet 1989; 2: 1104-5.
23. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin B. Effects of skin thickness, age, body fat and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. Am J Clin Nutr 1993; 58: 882-5.

24. Benucci A, Tommasi M, Fantappie B, Scardigli S, Ottanelli S, Pratesi E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in normal subjects: seasonal variations and relationships with parathyroid hormone and osteocalcin. J Nucl Biol Med 1993; 37: 77-82.
25. Brustad M, Sandanger T, Wilsgaard T, Aksnes L, Lund E. Change in plasma levels of vitamin D after consumption of cod-liver and fresh cod-liver oil as part of the traditional north Norwegian fish dish „Molje". Int J Circumpolar Health 2003; 62: 40-53.
26. Byrne PM, Freaney R, McKenna MJ. Vitamin D supplementation in the elderly: review of safety and effectiveness of different regimes. Calcif Tissue Int 1995; 56: 518-20.
27. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327: 1637-42.
28. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 1997; 7: 439-43.
29. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young and the elderly. Am J Med 1992; 93: 69-77.
30. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 373-8.
31. Chen TC. Photobiology of Vitamin D. In: Holick MF, ed. Vitamin D: Physiology, Molecular Bilogy, and Clinical Applications. New Jersey: Humana Press; 1999: 28.
32. Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BEC. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2000; 71: 1577-81.
33. Sigurðsson G, Franzson L, Þorgeirsdóttir H, Steingrímsdóttir L. D-vítamínhagur og árstíðabundnar sveiflur í ýmsum aldurshópum kvenna á Íslandi. Læknablaðið 1999; 85: 398-404.
34. Meunier PJ. Vitamin D insufficiency: reappraisal of its definition threshold and bone consequences. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, eds. Nutritional Aspects of Osteoporosis. London: Academic Press; 2001: 167-72.
35. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. Br Med J 1994; 308: 1081-2.
36. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337: 670-6.
37. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HAP, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. Osteoporos Int 1999; 9: 394-7.
38. Bates CJ, Carter GD, Mishra GD, O'Shea D, Jones J, Prentice A. In a population study, can parathyroid hormone aid the definition of adequate vitamin D status? A study of people aged 65 years and over from the British National Diet and Nutrition Survey. Osteoporos Int 2003; 14: 152-9.
39. Parfitt AM. The evolution of vitamin D-related bone disease: the importance of an early stage of increased bone turnover without impaired mineralization. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, eds. Nutritional Aspects of Osteoporosis. London: Academic Press; 2001: 197-208.
40. Lehtonen-Veromaa MKM, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KMA, Leino AE, Viikari JSA. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. Am J Clin Nutr 2002; 76: 1446-53.
41. Vieth R. Would prehistoric human 25-hydroxyvitamin D concentrations be beneficial, and how much vitamin D do we need to ensure desirable nutritional targets. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, eds. Nutritional Aspects of Osteoporosis. London: Academic Press; 2001: 173-96.
42. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2003; 77: 504-11.
43. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1998; 338: 777-83.
44. Vieth R, Chan PCR, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am J Clin Nutr 2001; 73: 288-94.