

Calcium- og D- vitamin- tilskud til forebyggelse og behandling af osteoporose

Leif Mosekilde, Kim Brixen

Ved forebyggelse og behandling af osteoporose skelnes der sædvanligvis mellem primær, sekundær og tertiær profylakse. Ved *primær profylakse* forebygges der generelt i hele eller en afgrænset del af samfundet uden at den enkeltes risikoprofil i forvejen er søgt afklaret. For calcium og D-vitamins tilfælde kan der være tale om oplysning, kostvejledning, livsstilsændringer (soleksposition), kostberigelse og kosttilskud. Her omtales alene kosttilskud. Ved *sekundær profylakse* er den øgede individuelle frakturrisiko dokumenteret ved knoglemineralmåling og/eller kliniske risikofaktorer. Formålet er at forebygge efterfølgende knoglebrud. Ved *tertiær profylakse* har patienten i forvejen haft et lavenergibrud efter 50 års alderen og formålet med interventionen er at forebygge den næste fraktur.

Primær profylakse.

Målgruppen her er specielt ældre, der ofte har D-vitaminmangel pga. af en nedsat kutan produktion af D-vitamin betinget af aldersforandringer i huden (1). Hertil kommer manglende soleksposition og ensidig D-vitaminfattig kost. D-vitaminmangel ses hyppigt i Danmark i denne aldersgruppe (2). Kosten i Danmark beriges ikke med D-vitamin. Derfor omtales her alene et tilskud af D-vitamin og calcium. De initiale randomiserede undersøgelser hos ældre plejehjemsbeboere viste en eklatant effekt på hoftefrakturrisikoen (3,4), ligesom populationsundersøgelser dokumenterede en moderat frakturforebyggende effekt (5,6,7), der blev underbygget af metaanalyser (8) specielt for de ældre, der boede på plejehjem (9). I 2006 blev Women's Health Initiative's overvejende negative populationsbaserede interventionsundersøgelse (10) offentliggjort. Studiet er senere kritiseret for manglende styrke og problematisk ekstern validitet (11). Undersøgelsen dokumenterede dog en frakturforebyggende effekt af D-vitamin og calcium hos + 60 årige (10).

En metaanalyse viser at risikoen for fald nedsættes med ca. 22 % hos patienter, der behandles med D-vitamin (5 studier, 1237 deltagere, OR = 0,78, 95 % CI 0, 64-0,92) sammenlignet med patienter der behandles med calcium eller placebo (12). Nyere undersøgelser, der foruden den

frakturforebyggende effekt også medinddrager effekten på faldrisiko, muskelfunktion, paradentose og cancerrisiko tyder på at behandlingsmålet er et serum 25OHD > 75-80 nmol/l (Fig. 1) (13,14). Dette vil sædvanligvis kræve et D-vitamintilskud på 800-1100 IU/dag. Flere undersøgelser tyder på at effekten af D-vitamin + kalk er bedre end D-vitamin alene. En metaanalyse af randomiserede kliniske undersøgelser viser at et tilskud af D-vitamin og evt. kalk øger overlevelsen med 7 % (18 studier, 57,311 deltagere, 4,777 dødsfald, behandling 5,7 år, vitamin D dosis 528 IE/dag (spændvidde 300-2000 IE), RR 0,93, 95 % CI 0,87-0,99) (15). Personer, der i forvejen har et højt habituelt kalkindtag gennem kosten, kan muligvis klare sig med et mindre kalciumtilskud end angivet ovenfor.

Sekundær og tertiær profylakse

Calcium og D-vitamin alene.

I 2005 blev der publiceret to populationsbaserede engelske undersøgelser (16,17), hvori man ikke kunnet påvise nogen signifikant effekt af 1.000 mg calcium og/eller 20 µg (800 IE) D-vitamin pr. dag hos kvinder med mindst en selvrapporteret risikofaktorer for hoftefraktur (16) eller ældre (>70 år) med mindst en tidligere osteoporotisk lavenergifraktur indenfor de sidste 10 år (17). In stor metaanalyse (18), der inkluderede både primær, sekundær og tertiær profylakse og desuden medindrog ovennævnte negative studier (16,17) og WHI studiet (10), viste imidlertid at et tilskud af calcium og D-vitamin reducerer frakturrisikoen hos personer over 50 år med ca. 12 % (17 studier, 63,897 individer, 92 % kvinder, RR = 0,88, 95 % CI 0,83-0,95) (18). Tilskud af calcium eller calcium kombineret med D vitamin medførte et 0,54 % laver knogletab i hoften (19 studier, 95 % CI 0,35–0,73 %, $p < 0,0001$) og et 1,19 % lavere tab i columna lumbalis (16 studier, 95 % CI 0,76–1,61 %, $p < 0,0001$) sammenlignet med placebo. Studier med en complians > 80 % viste større frakturreduktion (8 studier, RR = 0,75 (95 % CI 0,67-0,86) end studier med en lavere complians (7 studier, RR = 0,96 (95 % CI 0,91-1,01) ($p < 0,002$). Hos plejehjemsbeboere nedsættes frakturrisikoen med 24 % (N= 3,392, RR = 0,76 (95 % CI 0,66-0,88), hos individer med mere udtalt D-vitaminmangel (plasma 25OHD < 25 nmol/l) med 14 % (N = 10,086, RR = 0,86 (0,78-0,92), hos patienter med et lavt calcium indtag (<700 mg/dag) med 20 % (N=7,272, RR = 0,80, 95 % CL 0,71-0,89), og hos ældre >80 år med 24 % (N = 3504, RR = 0,76 (0,67-0,87) (18). Et dagligt tilskud af D vitamin ≥ 800 IU [20µg] nedsatte frakturrisikoen med 16 % (N = 9,437, 95 % CI = 0,75-0,94) og et tilskud af calcium ≥ 1200 mg med 20 % (N = 5,266, RR = 0,80, 95 % CI 0,72-0,89), hvilket er signifikant bedre en lavere doseringer (18).

Calcium og D-vitamin i forbindelse med specifik medikamentel osteoporosebehandling.

Ved sekundær og specielt tertiær profylakse er der sædvanligvis behov for specifik medikamentel osteoporosebehandling med f.eks. et bisfosfonat, strontiumranelat eller SERM (selektiv østrogen receptor modulator) eller i sværere tilfælde med PTH(1-34) eller PTH (1-84). Disse behandlinger skal kombineres med et tilskud af calcium og D-vitamin (19), da deres effekt er dokumenteret i randomiserede undersøgelser, hvor begge grupper får et tilskud af calcium og sædvanligvis også D-vitamin.

Bivirkninger

Hyperkalkæmi

Eksponering af huden med sollys, der medfører en ganske let rødme, medfører en D-vitamin produktion i huden på ca 20.000 IE (20). Der er ikke set hyperkalkæmi ved solesposition bortset fra hos patienter med sarcoidose, hvor der er en patologisk øget og ureguleret ekstrarenal produktion af 1,25(OH)₂D i det granulomatøse væv. Den største enkeltdosis af D-vitamin, der er indgivet uden udvikling af hyperkalkæmi er 1,200,000 IE ergocalciferol, der blev givet som injektion (21). Patienter med osteoporose er behandlet med 18.000 IE D vitamin dagligt sammen med calcium 45 mmol/dag som fosfat og 60 mg fluorid over 5 år (460 patientår) uden udvikling af hyperkalkæmi (22). En metaanalyse viser at der først kommer en markant stigning i serum 25OHD ved vitamin D indtag over 10.000 IE (250µg)/dag og hyperkalkæmi ved indtagelse over 40.000 IE/dag (23). Det må derfor konkluderes at et dagligt indtag af 800-1200 IE ikke øger risikoen for hyperkalkæmi hos voksne uden sarkoidose eller anden granulomatøse sygdom (24,25).

Nyresten

I Women's Health Initiative's interventionsundersøgelse (12) fandtes en øget risiko for nyresten i gruppen, der fik et kalk og D-vitamintilskud (HR =1.17; 95 % CI 1.02-1.34).

Obstipation

Et calciumtilskud kan øge risikoen for forstoppelse.

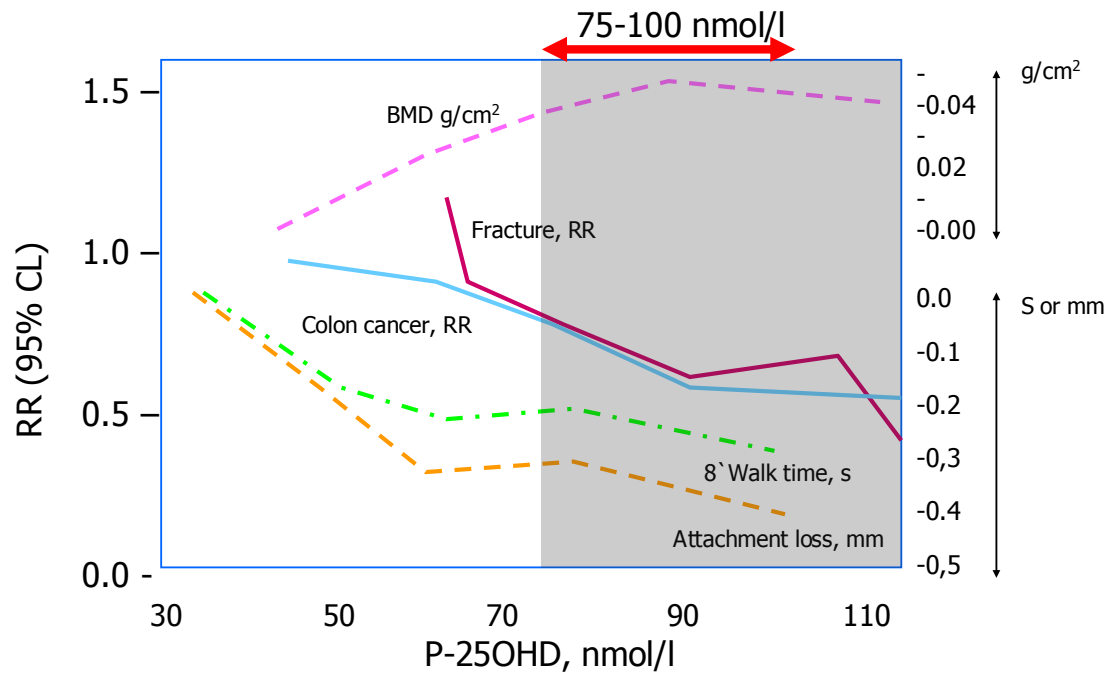
Referencer

1. Mosekilde L.: Vitamin D and the elderly. Clin. Endocrinol 2005; 62, 265-81.
2. Mosekilde L, Brot C, Hyldstrup L, et al. . The vitamin D status of the Danish population needs to be improved. Ugeskr. Læger 2005;167,895-7
3. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992;327:1637-42.

4. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2.
5. 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;337,670-75.
6. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.
7. Trivedi DP, Doll R, Kahw KT: Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fracture and mortality in men and women living in the community: randomised double-blind controlled trial. *BMJ* 2003;326, 469-72.
8. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005,293;2257-64.
9. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD000227.
10. 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.
11. Mosekilde L, Lomholt BL, Rejnmark L, Vestergaard P: The usefulness of calcium and vitamin D supplementation after the WHI trial. *Ugeskr Læger* 2007;169:3273-76.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet, WC et al. Effects of vitamin D on falls: A metaanalysis. *JAMA*. 2004;291:1999-2006
13. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes, *Am J Clin Nutr* 2006; 84, 18-28.
14. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial, *Am J Clin Nutr*. 2007; 85, 1586-91.
15. Autier P, Gandini, S: Vitamin D Supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2007;167:1730-7.
16. The Record trial Group: Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a

- randomized placebo-controlled trial *Lancet* 2005;365:1621–28.
17. Porthouse J, Cockayne S, King C et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330;1003-9.
 18. Tang B, Eslick G, Nowson C, Smith C, Bensoussan A.: Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *The Lancet*, 2007; 370, 657-66.
 19. Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl BL: Fracture Prevention in postmenopausal women. *Clin Evid.* 2006; 1543-60 og www.clinicalevidence.com.
 20. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health Consequences *J. Nutr.* 135:2739S-2748S
 21. Burns J, Paterson CR. Single dose vitamin D treatment for osteomalacia in the elderly *Br Med J.* 1985;290:281-2
 22. Hasling C, Nielsen HK, Melsen F, Mosekilde L: Safety of osteoporosis treatment with sodium fluoride, calcium phosphate and vitamin D. *Miner Electrolyte Metab*1987;13:96-103.
 23. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:842–56.
 24. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards *J Nutr.* 2006,136,1117-22
 25. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R: Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.

Optimale serum 25-OHD niveauer



Bischoff-Ferrari et al. Am J Clin Nutr 2006;84:18 –28.