

VITAMIN D OG RISIKO FOR AKUTTE LUFTVEISINFEKSJONER HOS VOKSNE FRISKE

En litteraturstudie

Heidi Marie Guterud Aarvelta



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultetet

UNIVERSITETET I OSLO

22.09.2013

© Heidi Marie Guterud Aarvelta

2013

VITAMIN D OG RISIKO FOR AKUTTE LUFTVEISINFEKSJONER HOS VOKSNE
FRISKE

Forfatter: Heidi Marie Guterud Aarvelta

Veilieder: Ola Rønsen

Abstract

Most immune cells express vitamin D-receptor (VDR). In vitro trials show that vitamin D affects the function of immune cells. It is therefore possible that vitamin D affects immune function also in vivo. On this foundation the hypothesis that low serum levels of vitamin D affects the risk of acute respiratory tract infections has been posted.

Observational studies consistently show that low serum levels of vitamin D are associated with an increased risk of acute respiratory infections. On the other hand the results from interventional studies that compare vitamin D intervention with placebo have been conflicting. However, these interventional studies have some limitations: relatively small study populations, low prevalence of vitamin D deficiency at baseline and suboptimal doses of vitamin D for intervention. Intervention studies including larger study populations with statistical strength to show possible effects also in subpopulations are therefore needed. The protocols in these studies should include doses of vitamin D sufficient to maintain adequate serum levels of vitamin D throughout the duration of the study and also maximizing the physiological effects of vitamin D.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
2	Metode.....	2
3	Basis immunforsvaret.....	3
4	Basis vitamin D	6
5	Sammenheng vitamin D og immunforsvaret	7
6	Sammenheng mellom vitamin D og risiko for luftveisinfeksjoner	8
7	Hvor mye vitamin D er trygt?	12
8	Diskusjon.....	13
9	Konklusjoner	14
	Litteraturliste	15

1 Innledning

Formålet med denne gjennomgangen var å finne ut om vitamin D-status kan ha betydning for forekomsten av akutte luftveisinfeksjoner hos voksne friske mennesker.

I første del vil grunnleggende teori om immunforsvaret og om vitamin D sin betydning for kroppen gås gjennom hver for seg. Deretter vil hva som er kjent i dag om hvordan vitamin D kan virke på immunceller og dermed på immunregulering ses på. I siste del av gjennomgangen vil tilgjengelig forskning om vitamin D-status og akutte luftveisinfeksjoner undersøkes.

2 Metode

For å finne bakgrunnsstoff om immunsystemets funksjon ble “Lærebok om immunologi” av Bogen, utgave 2007 brukt (se litteraturliste).

Litteratursøk ble utført i tre ulike databaser:

- Pyramidesøk i McMasterPluss
- Cochrane library
- Pubmed

I pyramidesøket på McMasterPluss ble søkeordet “vitamin d” brukt. Dette gav treff i UpToDate, et klinisk oppslagsverk av høy kvalitet bygget på evidensbasert medisin. Det mest relevante treffet var oversiktsartikkelen “Overview of vitamin D”. I denne artikkelen fantes det også referanse til en relatert oversiktsartikkel i samme oppslagsverk: “Vitamin D and extraskeletal health”. I sistnevnte artikkel ble også relevante referanser gjennomgått.

I Cochrane library ble søkeordene “(vitamin d and immune system) and (upper respiratory tract infection or influenza) and (vitamin d supplementation)” brukt. Dette søket gav 19 reviews og seks trials. Relevante artikler ble plukket ut ved å lese titler og abstracts. Resultatet av denne gjennomgangen ble to relevante reviews, men disse var foreløpig kun protokoller og kunne derfor ikke gi videre informasjon for dette formålet nå. Det var i tillegg tre aktuelle trials, en av disse var overlapp fra referansegjennomgang på UpToDate og to var nye.

På pubmed ble søkeordene “vitamin d acute respiratory infections” brukt. Dette gav 46 treff. Relevante artikler ble plukket ut ved å lese titler og abstracts. Blant disse var en systematisk review som traff relevant problemstilling svært godt og inneholdt referanse til mange av de andre treffene. Studien er av god kvalitet, og ble derfor brukt som stoff fra pubmed.

Et nytt søk i pubmed ble gjort for å undersøke hvor høye doser av vitamin d som er trygt å gi. Søkeordene som ble brukt var “vitamin d toxicity review” og det ble valgt “systematic review” for avgrensning av søket. Dette ga 19 treff, relevante artikler ble plukket ut ved å lese titler og abstracts. Dette resulterte i to artikler som ble gjennomgått.

3 Teori immunforsvaret ¹

Immunsystemets primære funksjon er å forsvare kroppen mot infeksjoner og fremmede stoffer. Immunsystemet kan grovt deles inn i medfødt og ervervet, disse samarbeider om å forsvare kroppen mot infeksjoner.

Den medfødte delen består av:

- Barrierer: hud og slimhinner
- Molekyler i sekret: for eksempel lysozym med uspesifikk hemmende virkning, eller laktoferrin som skilles ut i brystmelk og binder jern
- Molekyler i serum: komplementsystemet som fører til inflammasjon og membranskade og dermed drap av mikroorganismer, eller transferrin som binder jern i blodet
- Fagocyterende celler: monocytter, makrofager og nøytrofile granulocytter
- NK-celler: dreper ved hjelp av perforin, granzymmer og uttrykk av Fas-ligander

Dette er raske, men lite spesifikke mekanismer.

Den ervervede delen av immunsystemet utvikles som følge av kontakt med mikroorganismer, og kan deles inn i cellemediert (T-celler) og humoral (B-celler) immunitet.

Når antigener penetrerer kroppens barrierer fagocytteres de av antigenpresenterende celler (APC), særlig dendritiske celler, makrofager og nøytrofile granulocytter. Fragmenter fra det fagocyterte antigenet bringes tilbake til celleoverflaten og presenteres på MHC-molekyler. MHC-molekyler med antigenfragmenter binder og aktiverer T-cellerreseptoren (TCR) uttrykt på T-cellene. Dette fører til aktivering av intracellulære kaskader i T-cellen som gir differensiering fra naiv T-celle til effektor-T-celle.

Fra effektor-T-celle er det tre hovedmuligheter for videre differensiering.

- Hvilende hukommelses-T-celler. Disse vil ved senere infeksjon med samme mikroorganisme raskt omdannes til effektor-hukommelses-celler, som mye lettere lar seg stimulere til igangsetting av immunrespons enn naive T-celler.
- CD8+-celler. Disse er cytotoksiske, og dreper mikroorganismer vha perforiner, granzymmer og Fas-ligand.
- CD4+-celler. Disse vil differensiere til Th1, Th2 eller Treg.
 - Th1 virker proinflammatorisk og cytotoksisk
 - Th2 fungerer som hjelper til B-cellene, og er mer antiinflammatorisk.
 - Treg virker regulerende på omkringliggende immunceller

Da T-celleimmunitet er fullstendig avhengig av den membranbundne TCR kan den kun overføres med T-cellene selv, og ikke i serum. Derfor kalles dette cellemediert immunitet.

Naive B-celler sirkulerer i lymfoide vev og i blodbanen og uttrykker membranbundet B-cellereseptor (BCR). Når en B-celle binder et antigen på BCR vil den aktiveres, proliferere og differensiere til en plasmacelle. En plasmacelle har ikke lenger membranbundet reseptor, men vil i stedet produsere store mengder antistoffer til ekstracellulærvæsken. Disse antistoffene er spesifikke for samme antigen som aktiverte den naive B-cellen. Plasmacellene sirkulerer ikke, men forblir i det samme vevet, særlig perifere lymfoide organer, beinmarg og slimhinner. Antistoffene som produseres av plasmacellen vil derimot sirkulere i blodbanen.

Det finnes kortlivede og langlivede plasmaceller. De kortlivede består i 1-2 uker, mens langlivede kan bestå flere år i beinmargen. Dermed blir det både en kortvarig og en langvarig beskyttelse mot det spesifikke antigenet.

Antistoffet er formet som en Y, der de to tuppene binder spesifikke antigener, mens den lange armen (Fc-regionen) formidler antistoffets effektorfunksjon. Fc-reseptorer finnes for eksempel på makrofager, nøytrofile granulocytter og mastceller.

Det finnes fem ulike antistoffklasser.

- IgM foreligger i to former; som monomer og som pentamer. Monomert IgM sitter i cellemembranen på B-cellen som BCR. Ved aktivering av denne og differensiering av B-cellen til en plasmacelle vil pentamert IgM skilles ut, og dermed dominere i en tidlig fase av den primære immunresponsen. Ved binding av antigener kan pentamert IgM aktivere komplementsystemet.
- IgD (monomer) finnes i små mengder i serum og har ingen kjente effektorfunksjoner, men uttrykkes i membranen til de fleste B-celler sammen med monomert IgM og kan der fungere som BCR.
- IgG blir det dominerende antistoffet i serum, etter plasmacellens isotypeskifte. Dette tilsvarer sent i primærresponsen, og fra start ved sekundærresponsen på samme antigen. IgG har evne til å aktivere komplement, samt til opsonisering. Opsonisering skjer ved binding av Fc-reseptoren på IgG med bundet antigen til fagocytter, slik at antigenet i større grad blir fagocyttert.

- IgA (monomer) foreligger i serum, og kan opsonisere antigener på samme måte som IgG. IgA utskilles i tillegg i slimhinner (her som dimer) hvor den binder og slik nøytraliserer antigener.
- IgE er tilstede i små mengder i serum, og har evne til å degranulere mastceller og slik indusere inflammasjon. Dette er en viktig mekanisme ved allergi.

B-cellene produserer altså antistoffer, og gir derfor humoral immunitet. Dette vil si at immunitet mediert av B-celler kan overføres via serum.

Forsvarsmekanismene mediert av T-celler og B-celler er spesifikke, men vil ved førstegangsinfeksjon med en gitt mikroorganisme ta lengre tid å få i gang enn responsen fra det medfødte immunforvaret. Ved senere infeksjon med samme mikroorganisme vil det derimot settes i gang en rask, spesifikk og effektiv immunrespons fra det ervervede immunforsvaret.

Det medfødte systemet spiller en særlig stor rolle de første dagene etter en infeksjon, fra dag fire har det ervervede immunsystemet en økende betydning i bekjemping av infeksjonen.

4 Teori vitamin D^{2 3}

Vitamin D er særlig kjent for sin rolle i kalsiumhomeostasen og i benmetabolismen. Mangel på vitamin D i barneårene fører til rakitt, og hos eldre kan mangel eller subklinisk mangel øke risiko for osteoporose og påfølgende benbrudd.

Det finnes to måter å få vitamin D tilgjengelig for metabolismen. Den ene er gjennom UV-stråling og syntese fra provitamin D i huden, den andre er gjennom inntak i dietten. Det er i tillegg flere steg i den videre syntesen av den aktive formen for vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D). Den uferdige formen av vitaminet må gjennom to enzymatiske reaksjoner i henholdsvis lever og nyre før det kan utøve sine funksjoner i kroppen.

Den aktive formen for vitamin D er et fettløselig stoff som går over cellemembranen, inn i cellekjernen og binder seg til den intracellulære reseptoren VDR (vitamin D reseptor). Dette er en steroidhormonreseptor, og ved binding av vitamin D til VDR settes det i gang prosesser som regulerer gentranskripsjonen, og dermed uttrykket av proteiner i cellen og cellefunksjon.

Den primære oppgaven til vitamin D er å opprettholde normale plasmakonsentrasjoner av kalsium og fosfat. Dette skjer både ved å fremme absorpsjon av disse stoffene fra tarmen, ved å regulere parathyroidehormon og dermed osteoklastenes aktivitet og resorpsjon av ben, og ved å påvirke utskillelsen gjennom nyrene.

Ved opprettholdelse av normal plasmakonsentrasjon av kalsium og fosfat hindres elektrolyttforstyrrelser, og nydannet ben har materialer til mineralisering tilgjengelig.

I tillegg til denne essensielle rollen i kalsium- og fosfathomeostasen tyder nyere forskning på at vitamin D potensielt kan ha mange andre viktige funksjoner i kroppen. Disse er blant annet relatert til muskelfunksjon, kardiovaskulær helse, kreftpatogenese, metabolsk regulering og regulering av immunforsvaret.

5 Sammenheng vitamin D og immunforsvaret⁴

Vitamin D-reseptor (VDR) uttrykkes i nesten alle celler med kjerne. Omtrent 3% av genomet hos både mennesker og mus er under kontroll av 1,25-dihydroxyvitamin D, den aktive formen av vitamin D. D som uttrykker enzymet ansvarlig for den siste hydroksyleringen av vitaminet til dets aktive form. Dette vil si at vitamin D kan ha mange andre roller enn i kalsium- og fosfatmetabolismen.

Både antigenpresenterende celler, T-celler og B-celler uttrykker VDR. Dette betyr at sirkulerende vitamin D vil kunne gå inn i kjernen til disse cellene, binde VDR og slik påvirke transkripsjon, og dermed også funksjon til disse cellene.

Vitamin D i sin aktive form fungerer som en modulator på dendrittiske celler, og vil dermed kunne hemme aktivering av det ervervede immunforsvaret. I teorien vil derfor vitamin D-mangel kunne øke risikoen for utvikling av autoimmune sykdommer fordi man da vil mangle denne bremsen. Dette er vist i dyrestudier, og det er også data fra observasjonsstudier som kan tyde på en sammenheng mellom forekomsten av visse autoimmune sykdommer og vitamin D-status hos mennesker.^{5 6}

Det medfødte immunforsvaret vil i motsetning til det ervervede immunforsvaret aktiveres ved nærvær av vitamin D. Ved en bakteriell infeksjon vil VDR oppreguleres i monocytter/makrofager. I tillegg oppreguleres 1α -hydroxylase; enzymet ansvarlig for den siste enzymatiske reaksjonen for dannelse av aktivt vitamin D. Binding av vitamin D til VDR vil nå føre til aktivering av disse cellene og produksjon av stoffer som hjelper til med å nedkjempe infeksjonen. På bakgrunn av dette har man hatt en hypotese om at vitamin D kan ha en plass i behandlingen av bakterielle infeksjoner, særlig tuberkulose.⁷ Det har vært motstridende data på dette området, og det er ikke nok data eller evidens for å gi vitamin D en rolle i profylakse eller behandling av tuberkulose.⁸

På bakgrunn av dette er det fremlagt en hypotese om at vitamin D har en rolle i forekomsten av akutte luftveisinfeksjoner,

6 Sammenheng mellom vitamin D og risiko for luftveisinfeksjoner

Det har vært stilt spørsmål om de akutte luftveisinfeksjoners sesongvariasjon kan ha sammenheng med variasjonene i vitamin D-status mellom sommer- og vinterhalvår. Hypotesen er at de lavere vinternivåene gir en mindre effektiv aktivering av det medfødte immunforsvaret og dermed en dårligere evne til å bekjempe de akutte luftveisinfeksjonene.⁹

En studie publisert i 2004 sammenliknet en gruppe på 80 barn under 5 år med alvorlig akutt luftveisinfeksjon med friske kontroller, og fant at de med vitamin D-nivåer under 10 ng/ml hadde 11 ganger større sannsynlighet for å ha alvorlig akutt luftveisinfeksjon.¹⁰

En større analyse publisert i 2009 med 18883 deltakere over 12 år viste en sammenheng mellom lave nivåer av vitamin D og selvrapporterte nylige luftveisinfeksjoner selv etter justering for kjente konfunderende faktorer (årstid, kroppsmasseindeks, røyking, astma og KOLS). Analysen var basert på tall fremhentet fra helseundersøkelse og -overvåking i USA fra 1988 til 1994 (NHANES III).¹¹

I denne analysen var median serum nivå av vitamin D 29 ng/ml. Assosiasjonen mellom akutte luftveisinfeksjoner og lite vitamin D var sterkere ved lavere nivåer; OR 1,36 [95% KI 1,01-1,84] for nivåer under 10 ng/ml og OR 1,24 [95% KI 1,07-1,43] for nivåer 10-30 ng/ml.

Sammenhengen mellom akutte luftveisinfeksjoner og lave nivåer av vitamin D er imidlertid sterkere for de med allerede etablerte luftveissykdommer som astma og KOLS. Her er OR 5,67 for de med nivåer under 10 ng/ml og OR 2,26 for de med nivåer 10-30 ng/ml.

Det konkluderes i denne analysen med at det trengs randomiserte forsøk for å undersøke for effekten av vitamin D-tilskudd på forekomsten av luftveisinfeksjoner.¹²

En slik randomisert kontrollert studie med 162 deltakere fra samme år viste ingen forskjell i selvrapporterte luftveissymptomer eller alvorligheten av disse etter 12 uker med daglig tilskudd av 50 µg vitamin D (50 µg = 2000 IE) sammenliknet med placebo. Median utgangsnivå av vitamin D var sammenliknbart i gruppene: 25,6 +/- 10,2 ng/ml i intervensjonsgruppen og 25,2 +/- 10,3 ng/ml i placebogruppen. Også her konkluderes det med at det er nødvendig med ytterligere forskning for avklaring av effekt av tilskudd.¹³

En randomisert, dobbeltblind studie fra 2010 med 164 deltakere i

førstegangstjeneste i Finland så på effekten av tilskudd av 10 µg vitamin D daglig fra oktober til mars sammenliknet med placebo. Gruppene hadde sammenlignbare utgangsverdier av vitamin D: 31,5 +/- 6,0 ng/ml i intervensjonsgruppen og 29,8 +/- 8,3 ng/ml i kontrollgruppen. Det primære endepunkt var antall dager vekk fra tjeneste på grunn av akutt luftveisinfeksjon. Her var det ingen forskjell mellom gruppene. Det kom imidlertid frem noe forskjell ved analyse av sekundære endepunkter, blant annet fravær pga akutt luftveisinfeksjon første 6 uker, samt totalt antall dager fravær av alle grunner gjennom perioden.

Studien har imidlertid en del svakheter, blant annet lavt antall deltakere, noe frafall i løpet av studieperioden og dermed svak statistisk styrke. Forfatterne konkluderer med at det er nødvendig med studier med større populasjon og høyere doser tilskudd i intervensjonsgruppene for å avklare effekten.¹⁴

En noe større randomisert, dobbeltblind studie fra 2012 med 322 friske voksne deltakere undersøkte effekten av månedlige tilskudd over 18 måneder av større doser vitamin D. Her var utgangsnivåer av vitamin D i studiepopulasjonen 29,0 +/- 9,0 ng/ml. Intervensjonsgruppen mottok initialt 5000 µg vitamin D, deretter samme doser etter 1 måned og videre 2500 µg hver måned gjennom studiens varighet. Det primære endepunkt var antall episoder med akutte luftveisinfeksjoner, sekundære endepunkt var varighet og alvorlighetsgrad av disse, samt antall dager fravær fra arbeid. Det ble ikke vist noen statistisk signifikant forskjell verken på primære eller sekundære endepunkt mellom gruppene.¹⁵

En retrospektiv analyse av 10 randomiserte, kontrollerte og dobbeltblinde studier fra 2012 analyserer til sammen 569 personer som fikk vitamin D-tilskudd (27,8-170 µg/dag) eller placebo. Disse skulle rapportere influensalignende sykdom definert som feber pluss minst to tilleggssymptomer (hoste, sår hals, rennende nese, muskel-/leddsmerter, hodepine, oppkast eller diare) i høst-/vinterhalvåret. Utgangsnivåer av vitamin D oppgis kun for 6 av studiene: 20,0-32,0 ng/ml. Det var ikke forskjell mellom disse gruppene, og denne studien støtter derfor ikke hypotesen om at vitamin D-tilskudd påvirker forekomsten av influensalignende sykdom i vinterhalvåret.¹⁶

Imidlertid viser en randomisert, kontrollert, dobbeltblind studie fra 2012 av 247 skolebarn med inntak av melk beriket med 7,5 µg vitamin D daglig en signifikant reduksjon i risiko for luftveisinfeksjoner i vinterhalvåret. Det primære endepunkt var antall foreldrerapporterte akutte luftveisinfeksjoner i løpet av 3 mnd. Gruppen som mottok tilskudd halverte (OR 0,5 [95% KI 0,28-0,88] sin risiko for luftveisinfeksjon i løpet av denne tiden, også etter justering

for alder, kjønn og astma. I denne studiepopulasjonen var utgangsnivåene av vitamin D 7 ng/ml, altså lavere enn i tidligere nevnte intervensjonsstudier.¹⁷

I en annen studie ble 334 skolebarn i alderen 6-15 år randomisert til 30µg vitamin D eller placebo fra desember 2008 til mars 2009. Her ble det funnet signifikant forskjell i forekomst av influensa type A diagnostisert ved nasofarynksprøve i de to gruppene (RR 0,58 [95% KI 0,34-0,99]). I subpopulasjonen som hadde astma var forskjellen større: RR 0,17 [95% KI 0,04-0,73]. Denne studien viser derfor at tilskudd av vitamin D kan redusere forekomsten av influensa A hos barn i skolealder. En svakhet ved denne studien er imidlertid at det ikke ble målt serumverdier av vitamin D verken før, under eller ved avslutning av studien.¹⁸

En systematisk reviewartikkel fra desember 2012 omhandler vitamin D-status og sammenheng med akutte luftveisinfeksjoner. Her beskrives detaljert metode for søk i PubMed (“vitamin d” og “respiratory infection”, “COPD exacerbation” eller “asthma exacerbation”), og det beskrives inklusjons- og eksklusjonskriterier for utvelgelse av studiene. Sammensetning av studietyper, deres resultater og deres styrker og svakheter beskrives også. Det var totalt 47360 deltakere fra ulike land med aldersspenn fra nyfødt til over 80 år.

Totalt ble 39 studier inkludert. Av disse var det 25 observasjonsstudier og 14 intervensjonsstudier. Av observasjonsstudiene var det 13 kohorter, 8 case-control og 4 cross-section. Alle intervensjonsstudiene var randomiserte, dobbelt-blinde, kontrollerte studier.

32 av studiene oppgir median serumkonsentrasjon av vitamin D hos deltakerne; 11,7-36,1 ng/ml. De resterende 7 studiene viser ikke til denne målingen.

Det varierer noe hvor lav serumverdi av vitamin D som defineres som lavt, men i mange av studiene settes under 10 ng/ml som grenseverdi. Det vises også til i noen av studiene verdier fra 10-30 ng/ml og hvordan disse verdiene henger sammen med risiko for luftveisinfeksjon.

I gjennomgangen av observasjonsstudiene virker det til å være slik at risikoen for akutt luftveisinfeksjon øker med lavere serumkonsentrasjoner av vitamin D. Av de 25 observasjonsstudiene viste 19 denne sammenhengen, 5 viste ingen sammenheng, 1 viste at høye materielle nivåer i svangerskap økte risikoen for pneumoni i nyfødtperioden.

Av de 14 intervensjonsstudiene viser 7 at vitamin D-tilskudd beskytter mot akutte luftveisinfeksjoner. I 6 av disse gjelder dette hele studiepopulasjonen, i 1 gjelder det i en subpopulasjon.

De 7 resterende viser ingen slik beskyttende effekt. Tilskuddsdosene i disse studiene varierer fra 7,5-170 µg/dag, i noen studier brukes det bolusdoser,

varierende fra 2500-5000 µg.

Det konkluderes i denne systematiske gjennomgangen med at observasjonsstudiene viser en klar sammenheng mellom lave serumkonsentrasjoner av vitamin D og økt risiko for akutte luftveisinfeksjoner. Det argumenteres med god studiekvalitet, samt bredt spenn av utgangsverdier, alder og geografisk tilhørighet. Det diskuteres mulige årsaker til at halvparten av intervensjonsstudiene ikke viste det samme; suboptimale regimer for tilskudd og studiepopulasjoner med allerede adekvate serumkonsentrasjoner av vitamin D. Forfatterne etterlyser videre utprøving av vitamin D-tilskudd hos populasjoner med høyere andel lave serumverdier i utgangspunktet, med utprøving av høye nok doser til å opprettholde adekvat status, samt med statistisk styrke til å oppdage effekt også i subgrupper.¹⁹

Oversiktsartikkel “Vitamin D and extraskeletal health” i oppslagsverket UpToDate konkluderer etter gjennomgang av relevant litteratur med at tilskudd av vitamin D ikke virker til å redusere risikoen for akutte virale luftveisinfeksjoner hos unge friske voksne med i utgangspunktet normale eller sub-normale nivåer av vitamin D. Det åpnes imidlertid for mulighet for at vitamin D har en større immunmodulerende rolle ved ekstremt lave nivåer eller ved eksponering for ekstremt høye doser vitamin D eller en vitamin D-analog. Det defineres ikke i denne gjennomgangen hva som menes med ekstremt lave nivåer eller høye tilskuddsdoser.²⁰ Det er for tiden flere pågående studier for å få klarhet i en eventuell sammenheng mellom vitamin D-status og akutte luftveisinfeksjoner.²¹

7 Hvor mye vitamin D er trygt?

En artikkel publisert i USA i 2007 av “Council for responsible nutrition” hadde som formål å fastsette en trygg øvre grense for daglig inntak av vitamin D. Dette fordi det er mye ny kunnskap om vitamin D sin rolle utenom den tradisjonelt kjente rollen i skjeletthelse. Forfatterne mener at for å maksimere disse effektene kreves høyere inntak enn man har i dag. Resultatet baseres på forskning på friske voksne, og det konkluderes med at en trygg øvre grense her er 250 µg per dag.²²

En systematisk review fra USA publisert i 2012 har evaluert og summert hva som finnes av trygg bruk av vitamin D-tilskudd. Gjennomgangen inkluderer primærforskning med gjennomgang av referanser, i tillegg til metaanalyser og systematiske reviews.

Her beskrives det at inntak på 15-20 µg per dag er nødvendige for å opprettholde en serumkonsentrasjon over 30 ng/ml. Imidlertid kreves det et inntak på minimum 37,5 µg per dag for optimal effekt av vitamin D på andre kroppsfunksjoner enn beinhelse; blant annet immunregulering. Gjennomgangen konkluderer med at inntak av vitamin D opp til 250 µg per dag ikke gir tegn eller symptomer på vitamin D toksisitet og dermed anses som trygt for den voksne friske befolkningen. Dette antas da også å maksimere de fysiologiske effektene av vitamin D.²³

De to artiklene som resulterte fra søket om vitamin D-toksisitet oppgir altså sammenfallende resultat av hva som er trygt øvre inntak av vitamin D for friske voksne: 250 µg per dag. Dette er vesentlig høyere enn hva som ble brukt i protokollene til intervensjonsstudiene inkludert i denne gjennomgangen (7,5-170 µg/dag).

8 Diskusjon

Det foreligger mye forskning på vitamin D sin virkning på ulike immunceller in vitro. Det er vist at de fleste immunceller uttrykker vitamin D-reseptor (VDR) i varierende grad, og det er derfor fremlagt hypoteser om at ulike serumnivåer av vitamin D in vivo vil påvirke immunreguleringen.

Hypotesen er at lavere nivåer av vitamin D i vinterhalvåret gir en dårligere aktivering av det medfødte immunsystemet og dermed en høyere insidens av akutte luftveisinfeksjoner.

Observasjonsstudier viser gjennomgående en sammenheng mellom målte lave nivåer av vitamin D og risiko for akutte luftveisinfeksjoner, målt både ved subjektive innrapporteringer av symptomer og objektive parametre. Dette gjelder også etter kontrollering for kjente konfunderende faktorer. Det er imidlertid sprikende resultater i de ulike intervensjonsstudiene som er gjort på om tilskudd av vitamin D vil gi en lavere risiko for utvikling av akutte luftveisinfeksjoner. Halvparten av de inkluderte studiene i denne gjennomgangen viser beskyttende effekt av tilskudd, den andre halvparten ikke viste forskjell mellom tilskudd og placebo. Det er mulig at det er faktorer i studiedesignene som gir ulike resultater, blant annet suboptimale protokoller for tilskudd, samt lav prevalens av vitamin-D mangel i enkelte av gruppene. Det kan derfor være ønskelig med intervensjonsstudier der studiepopulasjonen er stor nok til å gi statistisk styrke for påvisning av eventuell effekt av tilskudd - også i subpopulasjoner. Da kan man også se på effekten av ulike serumverdier av vitamin D ved baseline, inkludert de laveste nivåene. Muligens kan det da også påvises andre risikofaktorer som sammen med lave serumverdier kan gi økt risiko for akutte luftveisinfeksjoner. Protokollene i disse intervensjonsstudiene bør også ha tilskuddsdoser av en slik størrelse at adekvat serumnivå opprettholdes, samt at de fysiologiske effektene av vitamin D optimaliseres. Først da kan man med rimelig sannsynlighet si om tilskudd av vitamin D kan forebygge akutte luftveisinfeksjoner, hvilken dose som er nødvendig og hvilke grupper som kan ha nytte av en slik intervensjon.

Kanskje er det slik at høyere serumverdier av vitamin D enn de fleste av oss har i dag kan gi færre akutte luftveisinfeksjoner i vinterhalvåret, særlig for utsatte grupper? Eller at høyere serumverdier av vitamin D kan gjøre de akutte luftveisinfeksjonene mindre langvarige og alvorlige på grunn av en bedre og raskere immunrespons?

På sikt og når mer detaljert kunnskap er etablert kan det kanskje bli slik at vi har mulighet til å forebygge de akutte luftveisinfeksjonene enten på befolkningsnivå eller i utsatte grupper ved å være oppmerksomme på vitamin D-mangel og å sette inn tiltak der det er behov.

9 Konklusjoner

De fleste immunceller uttrykker vitamin D-reseptor (VDR). Det foreligger mye forskning in vitro som viser at vitamin D påvirker immuncellenes funksjon. Det er derfor mulig at vitamin D påvirker immunreguleringen også in vivo. Det er på bakgrunn av dette fremlagt hypotese om at lave serumnivåer av vitamin D kan øke risikoen for akutte luftveisinfeksjoner.

Det er i observasjonsstudier vist gjennomgående sammenheng mellom lave nivåer av vitamin D og økt risiko for akutte luftveisinfeksjoner. Det er imidlertid sprikende resultater i intervensjonsstudier som sammenlikner effekt av vitamin D-tilskudd med placebo på forekomst av akutte luftveisinfeksjoner. Disse studiene har imidlertid flere svakheter, blant annet relativt små studiepopulasjoner, lav prevalens av vitamin D-mangel ved baseline samt suboptimale protokoller for vitamin D-tilskudd. Det er dermed behov for intervensjonsstudier med større studiepopulasjoner slik at den statistiske styrken blir av en slik grad at eventuelle effekter av vitamin D-tilskudd på forebygging av akutte luftveisinfeksjoner kan påvises - også i subpopulasjoner. Det er i tillegg nødvendig med studieprotokoller der vitamin D-tilskudd er av slik størrelse at adekvat serumkonsentrasjon av vitamin D opprettholdes, samt at fysiologiske effekter av vitamin D på immunreguleringen optimaliseres.

Litteraturliste

-
- ¹ "Immunologi" Bogen, Munthe. 2. utgave 2007
 - ² UpToDate "Metabolism of vitamin D" Agus ZS
 - ³ UpToDate "Overview of vitamin D" Pazirandeh S, Burns DL
 - ⁴ UpToDate "Vitamin D and extraskkeletal health" Bouillon R
 - ⁵ "Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research" Ponsonby AL, van der Mei I. *Toxicology*. 2002;181-182:71
 - ⁶ "Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis" Zipitis CS, Akobeng AK. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512
 - ⁷ "Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis" Nnoaham KE, Clarke A. *Int J Epidemiol*. 2008;37(1):113
 - ⁸ "Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis" Sinclair D, Sudarsanam TD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011
 - ⁹ "Epidemic influenza and vitamin D" Cannell JJ, Giovannucci E. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1129
 - ¹⁰ "Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y" Wayse V, Filteau F. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Apr;58(4):563-7
 - ¹¹ Centers for Disease Control and Prevention Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, Reference Manuals and Reports. National Center for Health Statistics ; Hyattsville , MD: 1996
 - ¹² "Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey" Ginde AA, Camargo CA Jr. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):384
 - ¹³ "A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections" Li-Ng M, Berbari N. *Epidemiol Infect*. 2009;137(10):1396
 - ¹⁴ "Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among Young Finnish men" Laaksi I, Pihlajamäki H. *J Infect Dis*. 2010;202(5)

-
- ¹⁵ "Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial" Murdoch DR, Scragg R. JAMA. 2012;308(13):1333
- ¹⁶ "Vitamin D supplementation did not prevent influenza-like illness as diagnosed retrospectively by questionnaires in subjects participating in randomized clinical trials." Jorde R, Hutchinson MS. Scandinavian journal of infectious diseases, 2012, 44(2), 126
- ¹⁷ "Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia" Camargo CA Jr, Rich-Edwards JW. Pediatrics. 2012 Sep;130(3):e561-7
- ¹⁸ "Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren." Urashima M , Ida H. The American journal of clinical nutrition, 2010, 91(5), 1255
- ¹⁹ "Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies" D.A. Jolliffe, et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2012)
- ²⁰ UpToDate "Vitamin D and extraskeletal health" Bouillon R
- ²¹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Vitamin+D+and+infection>
- ²² "Risk assessment for vitamin D." Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Am J Clin Nutr. 2007 Jan;85(1):6-18
- ²³ "A 21st Century evaluation of the safety of oral vitamin D." Glade MJ. Nutrition. 2012 Apr;28(4):344-56