

Sammenhengen mellom vitamin D og hoftefraktur blant sør-asiatere

En litteraturstudie



Prosjektoppgave av Misbah Kiran Mahmood

Veileder: Haakon E. Meyer, professor, dr. med.

Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultet
2022

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
1 Introduksjon	4
1.1 <i>Bakgrunn</i>	4
1.2 <i>Vitamin D</i>	5
1.2.1 Kilder til vitamin D	6
1.2.2 Omsetning	6
1.2.3 Funksjon	7
1.2.4 Vitamin D status	8
1.2.5 Vitamin D mangel	10
1.3 <i>Hoftefraktur</i>	12
1.3.1 Risikofaktorer	13
1.3.2 Epidemiologi	13
2 Metode	15
3 Resultater	17
3.1 <i>Resultater fra litteratursøket</i>	17
3.1.1 Resultater fra litteratursøket for problemstilling 1	17
3.1.2 Resultater fra litteratursøket for problemstilling 2	19
3.2 <i>Resultater for problemstilling 1</i>	20
3.2.1 Incidence of hip fracture in Rohtak district, North India – Dhanwal et al., 2013	20
3.2.2 Current incidence and future projections of fragility hip fractures in Sri Lanka – Abeygunasekara et al., 2020	20
3.3 <i>Resultater for problemstilling 2</i>	23
3.3.1 High prevalence of vitamin D deficiency in Asian-Indian patients with fragility hip fracture: a pilot study – Khadgawat et al., 2010	23
3.3.2 Pilot case-control investigation of risk factor for hip fractures in the urban Indian population – Jha et al., 2010	24
3.3.3 Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism – Dhanwal et al., 2013	25
3.3.4 Hypovitaminosis D and Other Risk Factors of Femoral Neck Fracture in South Indian Postmenopausal Women: A Pilot Study – Paul et al., 2015	26
3.3.5 Hypovitaminosis D in patients with osteoporotic hip fractures – Lakkireddy et al., 2019	26
3.3.6 High prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis in patients with fragility fractures of hip: A pilot study – Dadra et al., 2019	27
4 Diskusjon	34
4.1 <i>Diskusjon av problemstilling 1</i>	34
4.2 <i>Diskusjon av problemstilling 2</i>	39
5 Konklusjon	42
6 Referanseliste	43

Abstract

Introduction

Although South Asian immigrant groups in Norway have vitamin D-deficiency, they experience less hip fracture than individuals born in Norway. This is a two-part study where the purpose is to investigate the incidence of hip fracture in South Asia, and to review the current literature about the association between vitamin D and hip fracture in South Asia.

Methods

There were conducted systematic searches in PubMed, after conferring with a librarian at Medical Library, University of Oslo. All articles were initially evaluated based on their title and abstract. The articles which appeared relevant were subsequently evaluated by reading the full text.

Results

For the first part of the study about the incidence of hip fracture in South Asia, only two studies were included. These articles investigated the hip fracture rates in India and Sri Lanka. I found that the age-specific incidence was relatively similar in these two countries, but Sri Lankans tended to have lower incidence. The hip fracture rates increased with age and was higher in women.

For the second part of the study, regarding the association between vitamin D and hip fracture in South Asia, only six studies were included. The studies showed high prevalence of vitamin D-deficiency in patients with hip fracture (65 - 96.7%). The mean serum 25OHD levels in both genders were 24.7 – 44.3 nmol/L.

Conclusion

The hip fracture rate in India and Sri Lanka was relatively low, also when compared with immigrants in Norway from the Indian subcontinent and East-Asia. In the Indian population, patients with hip fracture have a high prevalence of vitamin D deficiency. Future studies should be done in order to find the hip fracture rates in South Asia. Further research is also needed to understand the necessity of adequate vitamin D-levels for reduction of hip fracture rates among South Asians.

1 Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Norge er et av landene med høyest forekomst av hoftefraktur i verden. Generelt er hoftefraktur vanligst i land som ligger langt fra ekvator og i land hvor det er en vanlig å dekke til store deler av huden. Dette kan tyde på at vitamin D status spiller en viktig rolle (1).

Flere studier, både fra Norge og andre land, viser at vitamin D-mangel er utbredt hos individer med ikke-vestlig innvandrerbakgrunn (2). Helseundersøkelsen i Oslo har vist at 43% kvinner og 31% menn med ikke-vestlig innvandrerbakgrunn har vitamin D-mangel definert som 25-hydroksivitamin D-konsentrasjon (25OHD-konsentrasjon) under 25 nmol/L. Prevalensen er høyest blant innvandrere født i Pakistan (3).

I en studie fra Oslo av Meyer et al. (4) ble 25OHD-konsentrasjonen målt hos en gruppe norskfødte og en gruppe individer som var født i Pakistan, men bosatt i Norge. Den gjennomsnittlige serum 25OHD-konsentrasjonen var betydelig høyere hos individene født i Norge. De norskfødte hadde en gjennomsnittlig serum 25OHD-konsentrasjon på 74.8 nmol/L, i motsetning til 25.0 nmol/L blant pakistanere. I den etnisk norske gruppen hadde 86% en 25OHD-konsentrasjon over 50 nmol/L, sammenlignet med kun 8% menn og 10% kvinner født i Pakistan. Ingen norskfødte hadde alvorlig vitamin D-mangel definert som 25OHD-konsentrasjon under 12,5 nmol/L. Derimot hadde 21% av kvinner og 9% menn født i Pakistan alvorlig vitamin D-mangel. Videre viste studien interessant nok at vitamin D-mangel ikke var assosiert med redusert benmineraltetthet hos kvinnene født i Pakistan (4). Selv om de har stor forskjell i vitamin D-nivåer, har de lignende benmineraltetthet (5).

En norsk studie av Aamodt et al. undersøkte forskjeller i risikoen for hoftefraktur blant ulike etniske grupper i Norge. Alle innvandrergruppene hadde en lavere risiko for hoftefraktur, sammenlignet med den norskfødte-befolkningen. Innvandrere fra Sørøst- og Sentral Asia hadde lavest risiko (6). Dette er interessant med tanke på at vitamin D-mangel har vært et erkjent problem blant innvandrere i Norge.

I Danmark ble det utført en randomisert intervensjonsstudie blant innvandrere fra Pakistan, hvor de undersøkte hvilken effekt vitamin D-tilskudd i ett år har på benmarkører og benmassen. I utgangspunktet hadde deltakerne svært lave nivåer av 25OHD. Til tross for at 25OHD-nivåene økte betydelig, fant man ingen signifikant effekt på benmarkører eller benmassen i intervensjonsgruppen (7).

Sør-asiatere utgjør en viktig innvandringsgruppe i Norge. Pakistan og India er et av landene med flest innvandrere i Norge, med henholdsvis 38674 og 19135 med innvandrerbakgrunn i 2020 (inkludert norskfødte med innvandrerforeldre). I Norge bor det også flere innvandrere fra Sri Lanka og Bangladesh. I 2020 var det 15737 innvandrere med bakgrunn fra Sri Lanka, og 1696 innvandrere med bakgrunn fra Bangladesh (inkludert norskfødte med innvandrerforeldre) (8).

Formålet med denne litteraturstudien er å oppsummere kunnskapen om sammenhengen mellom vitamin D og hoftefraktur blant sør-asiatere. Denne litteraturstudien har to problemstillinger. Den første problemstillingen er å finne insidensen av hoftefraktur i Sør-Asia. Dette kan gi oss en indikasjon for hvor stor sykdomsbyrde hoftefraktur utgjør blant sør-asiatere. Den andre problemstillingen er å undersøke sammenhengen mellom vitamin D og hoftefraktur blant sør-asiatere. For å avgrense oppgaven velger jeg å inkludere følgende fire sør-asiatiske land: Pakistan, India, Bangladesh og Sri Lanka. Denne studien starter med en fyldig beskrivelse av vitamin D.

1.2 Vitamin D

Vitamin D er et fettløselig vitamin, som har en viktig rolle i skjeletthelsen og kalsiumhomeostasen (9). Det finnes to former av vitaminet; vitamin D₂ (ergokalsiferol) og vitamin D₃ (kolekalsiferol). Vitamin D₂ blir produsert fra ergosterol når gjær og sopp utsettes for ultrafiolett stråling. Vitamin D₃ dannes i huden ved UVB-stråling fra forstadiet 7-dehydrokolesterol. Hos mennesker blir vitaminet produsert i huden gjennom UV-stråling eller tilført via kosten (10).

1.2.1 Kilder til vitamin D

Den viktigste naturlige kilden til vitamin D er syntesen i huden (11). Flere faktorer påvirker vitamin D₃-mengden som blir produsert. Eksempler er størrelsen på hudområdet som blir utsatt for solen, årstid, pigmentering av huden og alder. Syntesen reduseres ved økende alder og økt pigmentering av huden (12). Eldre mennesker har mindre 7-dehydrokolesterol i huden og mindre omdannelse til vitamin D₃, sammenlignet med yngre (10). Individuer med svak hudpigmentering som oppholder seg omtrent 60 ° N, vil i sommermånedene (juni og juli) produsere en vitamin D₃-mengde som tilsvarer 5 – 10 µg vitamin D₃ per døgn ved å eksponere ansikt, armer og hender i solen i 6 – 8 minutter 2 – 3 ganger i uken. Derimot trenger individer med mørk hudpigmentering soleksponering i 10 – 15 minutter hver dag, for å produsere tilsvarende mengde (12). Under vintermånedene i Norge kommer det for lite UVB-stråling gjennom atmosfæren. Derfor skjer det ikke produksjon av vitamin D i huden (13), og det blir viktig å tilføre vitamin D via kosten i vinterhalvåret (14).

Inntak av vitamin D via kosten har en viktig betydning blant personer med lav soleksponering, som for eksempel personer bosatt i Nord-Norge (13). Det er få matvarer som har et naturlig innhold av vitamin D (11). Vitamin D₃ finnes i flere animalske produkter, mens vitamin D₂ finnes særlig i gjær og noen sopptyper (13). De viktigste kildene til vitamin D i kosten er fet fisk, tran og vitaminiserte melkeprodukter. Kjøtt og egg kan også bidra med noe vitamin D₃ (12).

1.2.2 Omsetning

I kroppen blir vitamin D omdannet til et hormon, kalt 1, 25 – dihydroksivitamin D (1,25(OH)₂D). Dette skjer gjennom to steg. Vitamin D fra huden blir transportert i blodet bundet til vitamin D-bindende protein (DBP) eller fra tarmen via kyllomikroner. I leveren blir vitamin D omdannet til 25-hydroksivitamin D (25OHD), ved hjelp av enzymet 25-hydroksylase. 25OHD blir skilt ut til plasma og transportert via DBP. I nyrene blir 25OHD omdannet til 1,25(OH)₂D, ved hjelp av enzymet 1α - hydroksylase (10).

25OHD kan også bli omdannet til 24, 25 – dihydroksivitamin D (24,25(OH)₂D), ved hjelp av enzymet 24-hydroksylase. Dette stoffets fysiologiske betydning er usikkert, men det er

antageligvis et nedbrytningsprodukt. Dessuten er 1α - hydroksylasen og 24-hydroksylasen inverst regulerte enzymer. Dermed er det slik at hvis det blir dannet mye $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, blir det dannet lite $24,25(\text{OH})_2\text{D}$. Dette gjelder også omvendt (10).

Konsentrasjonen av $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ avhenger av tilgjengeligheten av 25OHD og aktiviteten til 1α - hydroksylase og 24-hydroksylase. 1α - hydroksylase blir hovedsakelig regulert av PTH, FGF23 og kalsium- og fosfatkonsentrasjonen i plasma. PTH og redusert fosfatkonsentrasjon stimulerer 1α - hydroksylase. Blant disse er PTH den viktigste stimulatoren. Sekresjonen av PTH øker oftest på grunn av at kalsiumkonsentrasjonen i plasma faller. På en annen side vil FGF23 hemme 1α - hydroksylase og øke uttrykk av 24-hydroksylase (11).

1.2.3 Funksjon

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regulerer kalsium- og fosfatkonsentrasjonen i plasma. Hovedfunksjonen til hormonet er å øke kalsium-absorpsjonen i tarmen. Absorpsjonen blir tilpasset til varierende kalsiuminntak og varierende fysiologiske behov, som vekst og graviditet. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimulerer også produksjonen og aktiviteten til osteoklaster, slik at kalsium blir frigjort fra benvev og kalsiumkonsentrasjonen i plasma stiger. Stimuleringen av osteoklastaktiviteten skjer indirekte. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimulerer osteoblastene til å frigjøre cytokiner og vekstfaktorer, som videre øker osteoklastaktiviteten. Hormonet fører også til økt tubulær reabsorpsjon av kalsium i nyrene, men dette har kun en liten kvantitativ betydning. (10)

Siden vitamin D bidrar til en normal kalsium- og fosfatkonsentrasjon i plasma, er vitaminet viktig for normal oppbygging og opprettholdelse av skjelettet. Mangel på vitamin D fører til at mineraliseringen av skjelettet blir mangelfullt. Alvorlig vitamin D-mangel kan føre til rakitt hos barn og osteomalasi hos voksne (15)

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ binder seg til reseptorer i flere andre celler, som for eksempel nervevev, pankreas og leukocytter. Derfor er det sannsynlig at $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ også har andre funksjoner.

Eksempelvis kan vitamin D påvirke differensieringen av leukocytter. I tillegg kan vitaminet hemme veksten til leukemiceller. Vitamin D kan altså spille en rolle i bl.a. infeksjoner, kreft og autoimmune sykdommer (10).

1.2.4 Vitamin D status

Vitamin D-status vurderes ut fra serumkonsentrasjonen av 25OHD (10). 1,25(OH)₂D er under streng hormonell regulering (2) og har en halveringstid på 4 – 6 t. Derimot har 25OHD en halveringstid på 2 – 3 uker (11). Konsentrasjonen av 25OHD i plasma reflekterer den totale tilførselen av vitamin D fra den dermale syntesen, mat og kosttilskudd. Dermed er 25OHD det beste målet for vitamin D-status. Det skal imidlertid bemerkes at laboratoriemetodene som blir brukt for å måle 25OHD kan påvirke måleresultatene (2). Dermed kan samme prøve gi forskjellige svar ved ulike laboratorier.

Det er ingen konsensus om hva som er den optimale 25OHD-konsentrasjonen for kroppen (11). Det finnes flere kriterier som kan brukes for å definere den optimale 25OHD-konsentrasjonen i plasma, inkludert reduksjon av frakturrisiko, maksimal suppresjon av PTH og tilstrekkelig produksjon av 1,25(OH)₂D i nyrene for å sikre adekvat kalsiumabsorpsjon i tarmen (16).

Institute of Medicine (IOM) anbefaler 25OHD-konsentrasjon over 50 nmol/L. Denne anbefalingen er basert på evidens relatert til benhelse. Andre eksperter foreslår at eldre bør ha en 25OHD-konsentrasjon på minst 75 nmol/L, for å redusere fall- og frakturrisikoen mest mulig (16).

Den nedre grensen for normal 25OHD varierer avhengig av geografisk område og soleksponering av referansepopulasjonen (11). I de nordiske næringsstoffanbefalingene publisert i 2014 (NNR5) blir 50 nmol/L brukt som en grenseverdi for tilstrekkelig vitamin D-nivå. En 25OHD-konsentrasjon på 30 – 50 nmol/L regnes som et utilstrekkelig vitamin D-nivå, mens en konsentrasjon < 30 nmol/L regnes som vitamin D-mangel (12). Flertallet av forskningsgruppene bruker denne kategoriseringen av vitamin D-nivåene hos voksne (16).

1.2.4.1 Geografisk variasjon i vitamin D-status

Til tross for at den nordiske befolkningen får begrenset soleksponering, er vitamin D-statusen i Norden bedre enn i middelhavslandene. Dette kan skyldes lysere hudfarge, mer soling og høyt inntak av bl.a. tran i Norge og Sverige. Studier fra Italia og Hellas har vist svært lave

25OHD-nivåer i befolkningen, til tross for at landene har rikelig med sollys. Dette kan skyldes større hudpigmentering og at man oppholder seg innendørs om sommeren pga høye temperaturer (17).

Vitamin D-statusen er lav i flere asiatiske land. I India er vitamin D-nivåene lavere enn man skulle ha forventet ved breddegrader mellom 13° og 27° N. En studie har vist at det gjennomsnittlige vitamin D-nivået var 39.5 nmol/L blant unge kvinner og 47.2 nmol/L blant unge menn (17). Årsaken kan være mørk hudpigmentering, unngåelse av solen og større tildekning av huden. Likedan fant to studier gjennomsnittlig vitamin D-nivå på henholdsvis 40.4 nmol/L og 42.3 nmol/L blant kvinner i Pakistan, mens menn hadde høyere gjennomsnittlig vitamin-D nivå på 60.1 nmol/L (17). I Mongolia, et land hvor rakitt er vanlig blant barn, var vitamin D-statusen lav blant kvinner og barn. Ungdommer i Kina hadde også veldig lave 25OHD-nivåer. I sørøst-asiatiske land, som Japan og Malaysia, var derimot vitamin D-nivåene bedre (17).

Det er naturlig å anta at vitamin D-nivåene i Midtøsten er høye, siden området har soleksponering året rundt. Tvert imot er lave vitamin D-nivåer særlig utbredt i Midtøsten (18). Kvinner i Saudi Arabia, Jordan og Tyrkia hadde lavere 25OHD-nivåer enn menn. Eksempelvis hadde menn i Tyrkia vitamin D-nivå på 51.8 nmol/L, mens kvinner hadde 38.1 nmol/L (17). Vitamin D-statusen hos kvinner var bl.a. avhengig av graden av tildekning av huden. Kvinner med vestlig klesstil hadde høyere vitamin D-nivåer enn kvinner som var tradisjonelt kledd. En annen årsak til lave vitamin D-nivåer kunne være at de oppholdte seg innendørs pga svært høye temperaturer (17).

1.2.4.2 Vitamin D-status blant ikke-vestlige innvandrere

Generelt i Europa har ikke-vestlige innvandrere dårligere vitamin D-status sammenlignet med den etniske befolkningen (17). I Nederland har man funnet at ikke-vestlige innvandrere har lavere vitamin D-nivåer enn både den etnisk nederlandske befolkningen og befolkningen fra hjemlandet. Det ble funnet svært lave 25OHD-nivåer (under 25 nmol/L) blant 51% av individene med surinam sør-asiatisk opphav, 41% med tyrkisk opphav og 36% med marokkansk opphav (17).

Individer fra varme områder som flytter til kalde klimatiske forhold er utsatt for å utvikle vitamin D-mangel (19). Eksempelvis viste en norsk studie av Eggemoen et al. (20) at særlig innvandrere fra Sør-Asia, Midtøsten og land sør for Sahara hadde vitamin D-mangel. Omtrent 80% av innvandrerne fra disse områdene hadde 25OHD-konsentrasjon under 50 nmol/L, og omtrent 1/3 hadde 25OHD-konsentrasjon under 25 nmol/L.

En studie av Meyer et al. (21) sammenlignet vitamin D-status hos srilankere på Sri Lanka og innvandrere fra Sri Lanka, men boende i Oslo. Srilankere hadde betydelig høyere 25OHD-konsentrasjon (gjennomsnitt 54.2 nmol/L) sammenlignet med srilankere boende i Oslo (gjennomsnitt 31.5 nmol/L). Prevalensen av 25OHD-konsentrasjon < 25 nmol/L var 9.3 ganger høyere i Norge sammenlignet med Sri Lanka. Dette er et argument for at den lave vitamin D-statusen blant ikke-vestlige innvandrere ikke bør bli ansett som normalt.

1.2.5 Vitamin D mangel

Vitamin D-mangel kan oppstå pga redusert soleksponering, redusert endogen syntese, økt katabolisme i leveren eller redusert inntak/absorpsjon. For eksempel kan vitamin D-mangel oppstå hos individer med økt hudpigmentering, tildekking av huden eller lavt inntak via kosten. Dårlig vitamin-D status oppstår oftest hos individer som lever i land langt fra ekvator og som har lite vitamin D-tilsatt mat i kosten. Selv om man har et tilstrekkelig inntak av vitamin D, kan man få vitamin D-mangel pga malabsorpsjonssykdommer som cøliaki (19).

Vitamin D-mangel kan føre til hypokalsemi og hypofosfatemi. Når kalsiumkonsentrasjonen reduseres, vil PTH-nivået øke. Sekundær hyperparathyroidisme vil delvis korrigere utviklingen av hypokalsemi, gjennom sine effekter på nyrer og benvev. Dette medfører økt utskillelse av fosfat via urinen, og pasienten kan utvikle hypofosfatemi og osteomalasi (19).

Det kliniske bildet avhenger av varigheten og alvorlighetsgraden av vitamin D-mangelen. Flertallet med mild eller moderat mangel (37.5 – 50 nmol/L) er asymptotiske. De har ofte normal kalsium- og fosfatkonsentrasjon i serum. Blant individer med 25OHD-konsentrasjon under 25 og 50 nmol/L, hadde henholdsvis 51% og 40% økt PTH-nivå. Individer med vitamin D-mangel og sekundær økt PTH, har økt risiko for akselerert bentap (16).

Subklinisk vitamin D-mangel er assosiert med osteoporose, økt fallrisiko og frakturer (16). I Yekaterinburg, Russland ble det funnet lave vitamin D-nivåer både hos pasienter med hoftefraktur og eldre kontrollpersoner (17). I Storbritannia ble det funnet lavere 25OHD-nivå blant annet hos eldre, pasienter med hoftefraktur og innlagte pasienter. I tillegg ble det funnet dårlig vitamin D-status blant ungdommer og unge voksne (17).

Sykdom som skyldes alvorlig vitamin D-mangel, som rakitt og osteomalasi, er nå uvanlig i de fleste industrilandene (16). Imidlertid ble det funnet flere innvandrerbarn med rakitt i Oslo siden 1974 (10). I 2000 ble det utført en rundspørring i norske sykehus angående barn med rakitt. I løpet av 1998-1999 hadde det blitt registrert 65 barn med rakitt, hvorav 54 av barna hadde innvandrerbakgrunn. Disse barna hadde blant annet bakgrunn fra Pakistan og Sri Lanka (22). En nyere norsk studie av Meyer et al. undersøkte forekomsten av ernæringsbetinget rakitt blant barn. I perioden 2008 – 2012 ble det funnet ernæringsbetinget rakitt hos 42 pasienter med alder under 4 år ved diagnosetidspunktet. 93% av disse pasientene hadde innvandrerbakgrunn, hvorav 50% hadde bakgrunn fra Pakistan og Irak. Insidensraten av rakitt er likevel lav selv blant innvandrergrupper (omtrent 3 per 10 000 personer per år). Det er gjennomsnittlig 8 tilfeller av rakitt hvert år, hvilket er betydelig lavere enn tallene fra 1998-1999. Det kan blant annet skyldes at det har blitt iverksatt flere tiltak for å sikre tilstrekkelig vitamin D-status hos småbarn. Eksempelvis blir vitamin D-dråper gitt til spedbarn med innvandrerbakgrunn (23).

1.2.5.1 Risikogrupper

Flere undersøkelser fra Norden har vist at eldre ofte ikke har tilfredsstillende vitamin D-nivåer. Eksempelvis har lave vitamin D-nivåer blitt funnet hos mange eldre på institusjoner og flere hjemmeboende som oppholder seg i lang tid innendørs (10). Dette kan skyldes at eldre personer har redusert vitamin D-produksjon i huden, redusert vitamin D-lagre, mindre soleksponering og lavere vitamin D-inntak (10, 16, 19). For eksempel viste en fransk studie blant postmenopausale kvinner at det gjennomsnittlige daglige inntaket av vitamin D var 144.8 IU/døgn, og over 1/3 av kvinnene hadde et inntak under 100 IU/døgn, hvilket er langt under anbefalt vitamin D-inntak (19).

Mot slutten av vinteren er vitamin D-mangel vanlig hos friske unge voksne. Eksempelvis viste en studie fra Boston at 36% av friske voksne hadde 25OHD-nivå under 50 nmol/L mot

slutten av vinteren, men mot slutten av sommeren sank prevalensen til 4%. Hos eldre har det blitt observert lignende sesongavhengige forskjeller (19).

Det finnes flere andre risikogrupper i befolkningen. Slik som tidligere nevnt, individer fra varme områder som flytter til kalde klimatiske forhold er utsatt for å utvikle vitamin D-mangel (19). Andre eksempler er hospitaliserte pasienter, pasienter med kronisk nyresykdom og pasienter med mage- og tarmsykdom (16, 19). Imidlertid skal ikke disse beskrives nærmere.

1.3 Hoftefraktur

Hoftebrudd kan bli inndelt etter frakturtype og anatomisk lokalisasjon. Vi kan dele inn hoftebrudd i to kategorier; Intrakapsulært (ved collum femoris og caput femoris) og ekstrakapsulært (intertrokantært og subtrokantært) brudd. Et ekstrakapsulært brudd er et brudd går fra den ekstrakapsulære collum femoris og området rett distalt for trochanter minor (24).

Lokalisasjonen av hoftebruddet påvirker prognosen. Intertrokantære brudd kan bli dislosert fordi muskler drar på trochanter major og minor. Eksempelvis drar m. iliopsoas på trochanter minor. Hvis intertrokantære brudd blir fiksert på rett måte, vil de ofte bli godt helbredet. Årsaken er at det intertrokantære området inneholder en del trabekulært benvev, som har god blodforsyning. Derimot har collum femoris tynn periost, lite trabekulært vev og relativt dårlig blodforsyning. Derfor er det en høyere insidens av komplikasjoner ved fraktur i dette området. Eksempelvis kan det oppstå degenerative forandringer i caput femoris eller avaskulær nekrose. På en annen side gir subtrokantære brudd oftere behov for implantater, som for eksempel intramedullære nagler. Denne delen av femur blir utsatt for stort stress, og det medfører en økt hyppighet av mislykket implantatbehandling (24).

Hoftebrudd blir regnet som det mest alvorlige resultatet av osteoporose. Årsaken er at hoftebrudd medfører en del komplikasjoner, som nedsatt funksjonsevne, kroniske smerter, og tidlig død (25). Dessuten har pasienter med hoftebrudd en økt risiko for sekundærfraktur. Eldre pasienter og pasienter med et høyt funksjonsnivå har høyere risiko for sekundærfraktur (26).

1.3.1 Risikofaktorer

Hoftebrudd oppstår hovedsakelig hos eldre mennesker. Eksempelvis er den gjennomsnittlige alderen for hoftefraktur i Norge tilnærmet 82 år hos kvinner og 79 år hos menn (27). Årsaken kan være at eldre har større fallrisiko og svakere benvev, blant annet på grunn av redusert balanse og bivirkninger fra medikamenter. Dette gjelder legemidler som for eksempel benzodiazepiner, opioider (26) og kortison (28). En studie fra Tromsø har vist at livstidsrisikoen for å få et hoftebrudd er 30.4% hos kvinner og 18.3% menn ved 50-årsalderen (29). Den høye risikoen blant kvinner skyldes blant annet at særlig postmenopausale kvinner har en høy risiko for å utvikle osteoporose (26, 30).

Det finnes flere andre risikofaktorer for hoftebrudd. Eksempelvis gir lav BMI (BMI under 22) økt risiko for hoftefraktur, sammenlignet med BMI mellom 22 - 25. Blant yngre individer skjer det ingen videre reduksjon av risiko ved BMI på 25 og over. Blant kvinner i alderen 70 – 79 år vil risikoen derimot synke ytterligere ved økende BMI (26). Andre eksempler på risikofaktorer er røyking, fysisk inaktivitet, høyt alkoholforbruk (28), hjerte- og karsykdom, hypertyreose og diabetes (26).

1.3.2 Epidemiologi

Insidensen av hoftebrudd varierer mellom ulike befolkninger. Industrialiserte land har en høyere insidens av hoftefraktur sammenlignet med utviklingsland. Det er høyest forekomst i Nord-Europa og USA, mens de laveste tallene sees i Afrika og Latin-Amerika. Den geografiske variasjonen i insidenstillene skyldes genetiske faktorer, geografisk posisjon, miljøfaktorer og aldersfordelingen i landet. Land med flere eldre mennesker har høyere insidens (25). Siden den eldre befolkningen i verden øker, vil også antallet hoftefrakturer øke. Det har blitt estimert at det totale antallet årlige hoftebrudd i verden vil øke fra 1.66 millioner i 1990 til 6.26 millioner i 2050. Det er forventet at halvparten av alle hoftebrudd blant kvinner vil forekomme i Asia innen 2050 (31).

Frekvensen av lårhals- og intertrokantære brudd øker med alderen blant pasienter i aldersgruppen 65 – 99 år. Kvinner har tre ganger høyere frekvens av både intrakapsulære og intertrokantære brudd, og hvite kvinner har det høyeste frekvenstallet av intrakapsulære

brudd. På en annen side er subtrokantære brudd hyppig både i aldersgruppen 20 – 40 år og i alderen over 60 år (26).

Isolerte trokantære brudd er vanligere blant aktive voksne i alderen 14 – 25 år. Blant eldre individer er årsaken til trokantære frakturer vanligvis direkte traume, eksempelvis et fall. Slike frakturer hos eldre kan være assosiert med patologiske skader, som for eksempel brudd gjennom benmetastaser (26).

Eldre personer med hoftebrudd har økt risiko for morbiditet og død. Risikoen er særlig høy blant eldre i sykehjem, pasienter som ikke kan bevege seg på egenhånd, pasienter som får ikke-operativ behandling og pasienter over 90 år med kognitiv svikt og annen komorbiditet. Halvparten av pasientene mister evnen til å leve selvstendig, og ett-års mortaliteten varierer mellom 12 til 37%. Til tross for at mortalitetsrisikoen synker etterhvert, vil man sannsynligvis fortsatt ha en forhøyet risiko for død. Imidlertid bør det nevnes at en stor prospektiv kasus-kontroll studie viste at kvinner over 70 år hadde ingen økt mortalitetsrisiko ett år etter hoftebruddet (26).

2 Metode

Dette er en litteraturstudie med følgende to problemstillinger:

1. Hva er insidensen av hoftefraktur i Sør-Asia?
2. Hvordan er sammenhengen mellom vitamin D og hoftefraktur blant sør-asiatere?

Søkeordene ble utarbeidet sammen med en bibliotekar ved Medisinsk bibliotek, Universitetet i Oslo. Søkestrengene, seleksjonskriteriene og eksklusjonskriteriene er oppgitt i tabell 1. Det ble utført tre systematiske søk på PubMed, hvorav to av søkene omhandler første problemstilling. Det første søket for problemstilling 1 (utført 13.01.2021) inkluderte kun primærstudier, mens det andre søket (utført 21.01.2021) ble utført for å inkludere oversiktsartikler. Hensikten bak det andre søket var å undersøke referanselisten til oversiktsartiklene, for å finne ut om de har inkludert andre relevante artikler.

Alle søktreffene ble først vurdert utfra tittel og/eller sammendrag. Deretter ble mulige relevante artikler lest i fulltekst. Artiklene som ikke oppfylte seleksjonskriteriene, ble ekskludert. Under resultater for problemstilling 2 blir vitamin D-målinger omgjort fra ng/mL til nmol/L ved å multiplisere med 2.5, for å lettere diskutere og sammenligne resultatene.

Tabell 1 – Søkestrategi

	Dato	Søkestreng	Antall treff	Seleksjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Problemstilling 1	13.01.2021	(Western asia OR India* OR Pakistan* OR Bangladesh* OR Sri Lanka* OR South asia* OR "indian subcontinent") AND hip fracture AND incidence	520	Kun primærstudier Hoftefraktur-pasienter Insidens Individer i Pakistan, India, Sri Lanka eller Bangladesh	Oversiktsartikler Studier som ikke fokuserer på insidensen av pasienter med hoftefraktur
	21.01.2021	(Western asia OR India* OR Pakistan* OR Bangladesh* OR Sri Lanka* OR South asia* OR "indian subcontinent") AND hip fracture AND incidence	50	Kun oversiktsartikler og/eller systematiske oversiktsartikler Hoftefraktur-pasienter Insidens Individer i Pakistan, India, Sri Lanka eller Bangladesh	
Problemstilling 2	12.01.2021	(Western asia OR India* OR Pakistan* OR Bangladesh* OR Sri Lanka* OR South asia* OR "indian subcontinent") AND hip fracture AND (vitamin D OR vitamin D deficiency OR 25-hydroxyvitamin D)	87	Hoftefraktur-pasienter Målt vitamin D Individer i Pakistan, India, Sri Lanka eller Bangladesh	Oversiktsartikler Case reports Studier som ikke fokuserer på pasienter med hoftefraktur

3 Resultater

3.1 Resultater fra litteratursøket

3.1.1 Resultater fra litteratursøket for problemstilling 1

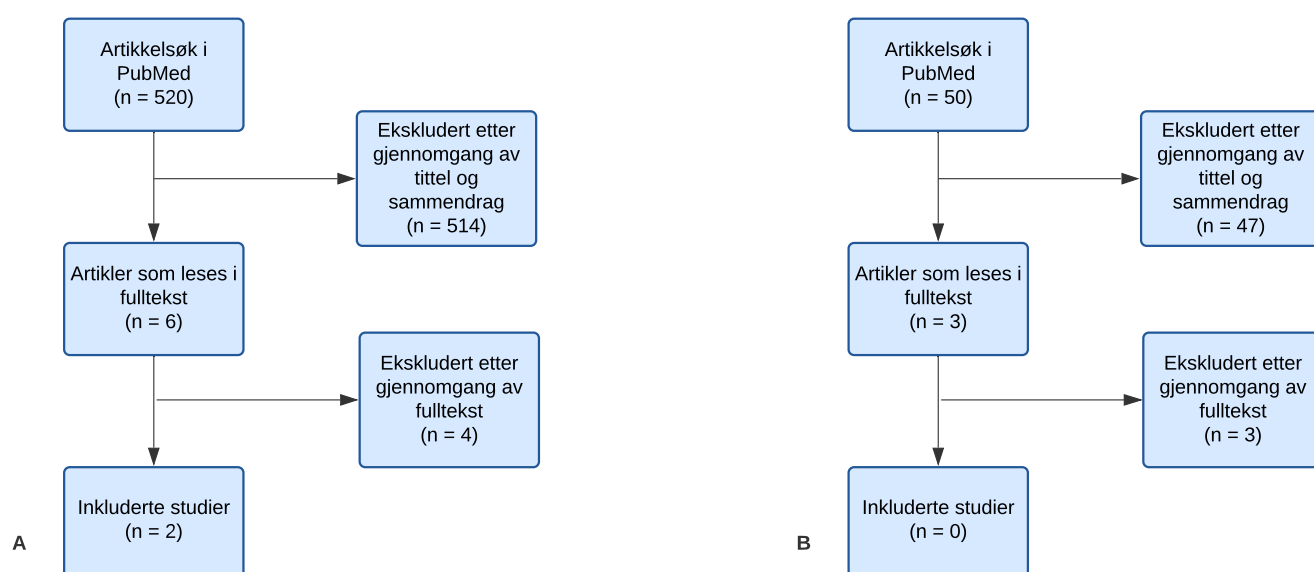
Søket etter kun primærstudier på PubMed ga et treff på 520 artikler. Etter gjennomgang av tittel og/eller sammendrag, ble 514 artikler ekskludert. Seks artikler ble vurdert som mulig relevante, og disse ble lest i fulltekst. Etter gjennomlesning av artiklene, ble kun to artikler vurdert som relevante for denne litteraturstudien. Tabell 2 oppgir årsaken til at fire artikler ble ekskludert.

Søket etter kun oversiktsartikler og systematiske oversikter på PubMed ga et treff på 50 artikler, hvorav tre artikler ble vurdert som mulige relevante, basert på tittel og/eller sammendrag. Etter at artiklene ble lest i fulltekst, ble ingen vurdert som relevante. Årsaken var at studiene ikke undersøkte insidensen i de utvalgte sør-asiatiske landene.

Figur 1 - Flytdiagram for problemstilling 1

A) Litteratursøk for kun primærstudier utført 13.01.2021

B) Litteratursøk for kun oversiktsartikler og systematiske oversikter utført 21.01.2021



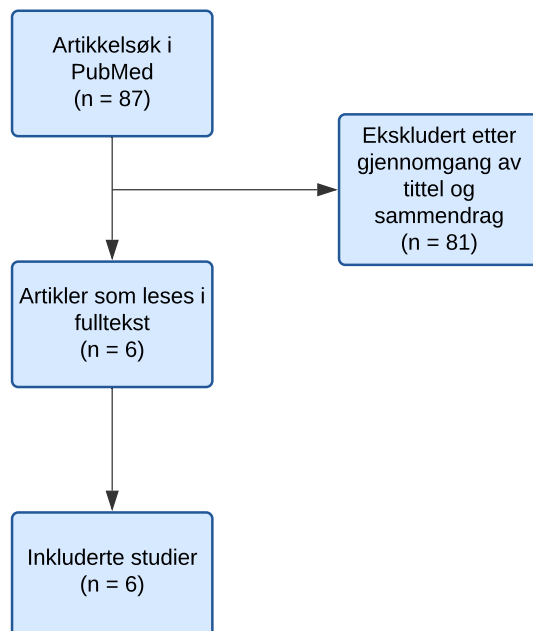
Tabell 2 – Ekskluderte artikler ved problemstilling 1

Artikkel	Eksklusjonsårsak
Søket etter kun primærstudier (utført 13.01.2021)	
Sabapathipillai S, Lekamwasam S. Prior fracture and refracture among patients admitted with hip fracture: Data from a regional hip fracture registry in Sri Lanka. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2018;21(12):2119-21. 025/	Studien undersøker ikke insidensen for hoftefraktur. Blant pasienter med hoftefraktur, undersøkes bl.a. prevalensen av tidligere lavenergifraktur og insidensen for refraktur.
Dash SK, Panigrahi R, Palo N, Priyadarshi A, Biswal M. Fragility Hip Fractures in Elderly Patients in Bhubaneswar, India (2012-2014): A Prospective Multicenter Study of 1031 Elderly Patients. <i>Geriatr Orthop Surg Rehabil.</i> 2015;6(1):11-5.	Studien undersøker ikke insidensen av hoftefraktur
Cooper C, Campion G, Melton LJ, 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. <i>Osteoporos Int.</i> 1992;2(6):285-9.	Dette er ikke en primærstudie som undersøker insidensen i de utvalgte landene. Studien bruker tilgjengelige insidenstall, for å estimere fremtidige antall hoftefrakturer
Gupta AK, Samuel KC, Kurian PM, Rallan RC. Preliminary study of the incidence and aetiology of femoral neck fracture in Indians. <i>Indian J Med Res.</i> 1967;55(12):1341-8.	Studien undersøker ikke insidensen for hoftefraktur. Den viser antall hoftefrakturpasienter som tilhører hvert kjønn og aldersgruppe.
Søket etter kun oversiktsartikler og systematiske oversikter (utført 21.01.2021)	
Sterling RS. Gender and race/ethnicity differences in hip fracture incidence, morbidity, mortality, and function. <i>Clin Orthop Relat Res.</i> 2011;469(7):1913-8.	Studien undersøker ikke insidensen i de utvalgte landene
Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. <i>Osteoporos Int.</i> 2011;22(5):1277-88.	Studien undersøker ikke insidensen i de utvalgte landene
Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. <i>Bone.</i> 2017;104:29-38.	Studien undersøker ikke insidensen i de utvalgte landene

3.1.2 Resultater fra litteratursøket for problemstilling 2

Litteratursøket på PubMed ga et treff på 87 artikler. 81 artikler ble ekskludert etter gjennomgang av tittel og/eller sammendrag, siden de ikke oppfylte inklusjonskriteriene. De seks gjenværende artiklene ble lest i fulltekst, og alle ble vurdert som relevante for denne litteraturstudien.

Figur 2 - Flytdiagram for problemstilling 2



3.2 Resultater for problemstilling 1

3.2.1 Incidence of hip fracture in Rohtak district, North India – Dhanwal et al., 2013

Dhanwal et al. undersøkte insidensen av hoftefraktur i Rohtak distrikt, Haryana, India (32). Studien ble utført ved fire av de seks sykehusene med ortopedisk avdeling i Rohtak. Definisjonen av hoftefraktur var lik ICD-10 kodene S.72.0 – 72.2, men frakturer som skyldtes høyenergitraume, metastaser eller cyster ble ekskludert.

Frakturere ble bekreftet gjennom klinisk og radiologisk dokumentasjon. Dette ble gjort ved å undersøke pasientjournaler fra 2009, inkludert radiografiske bilder og kirurgiske journaler. Beregnede populasjonstall, som var basert på folketellingen i 2001, ble brukt for å finne insidensen.

Den ukorrigerede insidensen for hoftefraktur blant personer over 50 år var 129 per 100 000. For kvinner og menn var insidensen henholdsvis 159 og 105 per 100 000. Gjennomsnittsalderen var 58.2 ± 19.3 år. Insidensen økte eksponentielt med økende alder. De høyeste insidenstallene var 962 per 100 000 blant kvinner i aldersgruppen 90 – 94 år og 638 per 100 000 blant menn i alderen 85 – 89 år. Figur 3 viser insidenstallene for hver aldersgruppe fra 40 til 94 år. Til tross for at tallene tyder på en høyere insidens blant kvinner, var den ingen statistisk signifikant forskjell mellom menn og kvinner (i alle aldersgrupper). Studien konkluderer med at insidensratene i Rohtak distrikt ligger mellom tallene fra industrilandene og Afrika.

3.2.2 Current incidence and future projections of fragility hip fractures in Sri Lanka – Abeygunasekara et al., 2020

En forskergruppe i Sri Lanka undersøkte insidensen av lavenergi-brudd i hofte i sørlige provins av Sri Lanka (33). De ønsket å finne den ukorrigerede, standardiserte og alder- og kjønns-spesifikke insidensen. Lavenergi hoftebrudd ble definert som hoftefraktur på grunn av fall fra stående høyde eller mindre. Frakturer som skyldtes patologiske tilstander, som malignitet, ble ekskludert. I tillegg ekskluderte de frakturer som var traumatiske, eldre eller hos personer boende utenfor den sørlige provinsen av Sri Lanka.

Det ble samlet inn data fra alle som behandlet frakturpasienter, fra september 2017 til 2018. Datainnsamlingen ble utført fra alle statseide sykehus med kirurgisk avdeling, om både inneliggende pasienter og pasienter i akuttavdelingen. Studien inkluderer også data fra behandlere innen alternativ medisin. Dette grundige arbeidet kan tyde på at studien har forsøkt å inkludere alle hoftebruddene som har oppstått i den sørlige provinsen av Sri Lanka.

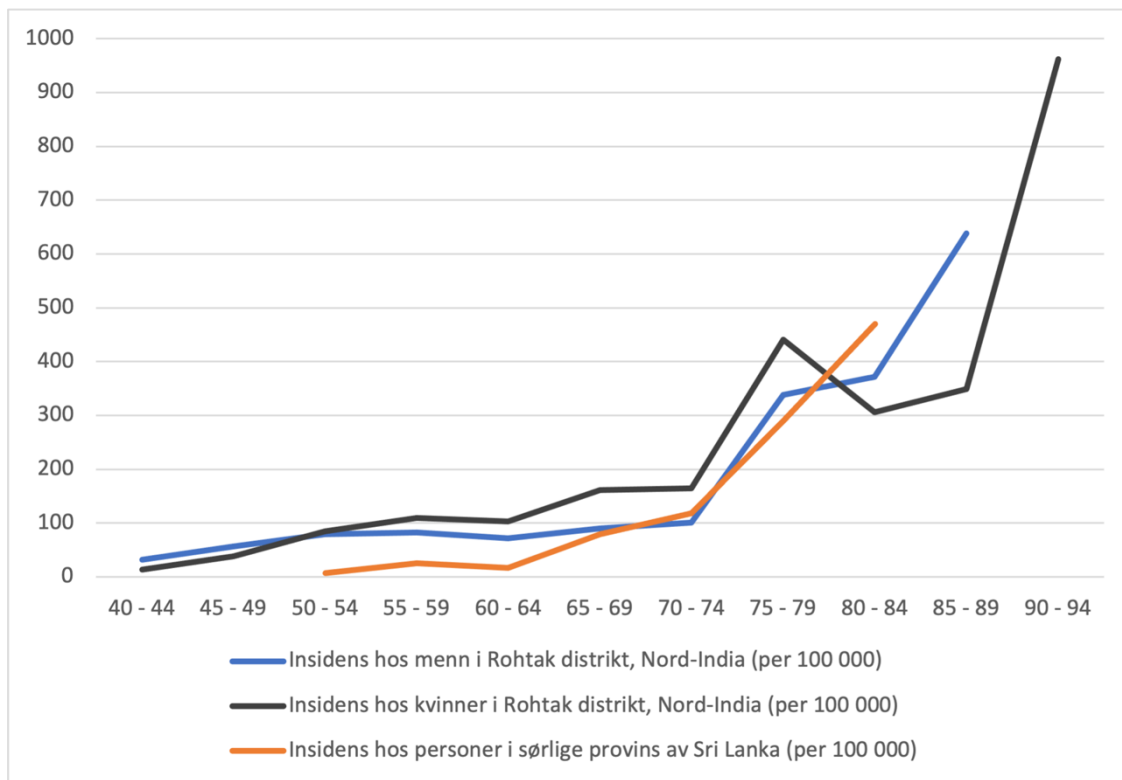
Figur 3 viser den aldersspesifikke insidensen kombinert for menn og kvinner fra 50 årsalderen og oppover. I aldersgruppen 50-54 år var insidensen av hoftefraktur 7 per 100 000. Insidensen ble gradvis høyere fra 50-årsalderen, men fra 70-årsalderen økte insidensen eksponentielt. Gjennomsnittsalderen blant kvinner og menn var henholdsvis 76.6 og 77.6 år. Personer over 80 år hadde det høyeste insidenstallet på 470 per 100 000.

Den ukorrigerte insidensen av hoftefraktur blant kvinner og menn var henholdsvis 132.2 og 35.3 per 100 000 personår. Dermed var insidensen for hoftefraktur 3.7 ganger høyere blant kvinner enn menn. Den ukorrigerte insidensen kombinert for menn og kvinner 88.3 per 100 000 personår. Når insidenstallene ble standardisert til amerikansk populasjon år 2000, ble det funnet at den standardiserte insidensen var 115.5 per 100 000 personår. Det ble estimert at antallet nye tilfeller av hoftefraktur blant personer over 50 år, vil øke fra 3824 i 2018 til 12 068 i 2051. Tabell 3 oppsummerer relevant informasjon fra begge studiene.

Tabell 3 – Oversikt over resultater for problemstilling 1

Studie	Studiedesign	Studiens formål	Populasjon	Insidens av hoftefraktur
Dhanwal et al. (32)	Retrospektiv kohortstudie	Undersøke insidensen av hoftefraktur i Rohtak distrikt	Personer med hoftefraktur boende i Rohtak distrikt, India	Kvinner over 50 år: 159 per 100 000 Menn over 50 år: 105 per 100 000 Kombinert for menn og kvinner over 50 år: 129 per 100 000
Abeygunasekara et al. (33)	Retrospektiv kohortstudie	Undersøke ukorrigerte, standardiserte og alder- og kjønnsesifikke insidens av lavenergi hoftefraktur i Sri Lanka Beregne hoftefrakturprosjeksjon for 2051	Personer boende i sørlige provins av Sri Lanka med nylig oppstått lavenergi hoftefraktur	Ukorrigert blant kvinner: 132.2 per 100 000 personår Ukorrigert blant menn: 35.3 per 100 000 personår Ukorrigert kombinert for menn og kvinner: 88.3 per 100 000 personår Standardisert: 115.5 per 100 000 personår

Figur 3 – Resultater for problemstilling 1 (x = aldersgrupper, y = insidens per 100 000)*



* Studien fra Sri Lanka (33) oppgir kun aldersspesifikke insidenstall som er kombinert for menn og kvinner. Derfor er det kun én kurve som representerer den sørlige provinsen av Sri Lanka. Dessuten bør det nevnes at det siste insidenstallet (470 per 100 000) gjelder aldersgruppen 80 år og over.

3.3 Resultater for problemstilling 2

3.3.1 High prevalence of vitamin D deficiency in Asian-Indian patients with fragility hip fracture: a pilot study – Khadgawat et al., 2010

Khadgawat et al. undersøkte vitamin D-statusen blant asiatisk-indiske pasienter med lavenergi hoftebrudd (34). Studien inkluderte 43 pasienter over 50 år med non-traumatisk hoftefraktur. Eksklusjonskriteriene var traumatisk hoftefraktur, tidligere ikke-traumatisk hoftefraktur, tidligere Colles' fraktur, tidligere bruk av anti-osteoporotiske medikamenter (bortsett fra vitamin D og kalsium), tidligere bruk av systemiske steroider i over ett år, systemisk sykdom, kreft og kreftbehandling i løpet av det siste året. Disse eksklusjonskriteriene gjaldt både pasientene og kontrollgruppen. Det ble valgt friske kontrollpersoner fra den generelle

befolkningen, som ikke hadde opplevd fraktur tidligere. Imidlertid ble det kun utført BMD-målinger hos kontrollgruppen, og vitamin D-nivået ble ikke målt.

Vitamin D-mangel ble definert som 25OHD-nivå under 50 nmol/L. Bortsett fra én pasient, ble det funnet vitamin D-mangel hos alle pasientene. 23.25% hadde et 25OHD-nivå under 12.5 nmol/L (som tilsvarte alvorlig vitamin D-mangel) og 74.4% et nivå under 25 nmol/L. Det gjennomsnittlige vitamin D-nivået var 24.75 nmol/L. Det ble rapportert at kun 11.62% hadde et regelmessig inntak av vitamin D- og kalsium-tilskudd, og 34.8% pasienter hadde hatt adekvat soleksponering¹. Det er interessant at det var ingen signifikant forskjell i vitamin D-nivået mellom pasienter med og uten vitamin D-tilskudd, eller mellom pasienter med og uten tilstrekkelig soleksponering. Siden 25OHD-nivået ikke ble målt hos kontrollgruppen, ble ikke vitamin D-statusen hos pasientene sammenlignet med kontroller. Khadgawat et al. konkluderte med at det er en høy prevalens (96.7%) av vitamin D-mangel blant asiatiske-indiske pasienter med lavenergi hoftebrudd.

3.3.2 Pilot case-control investigation of risk factor for hip fractures in the urban Indian population – Jha et al., 2010

En studie fra Nord-India undersøkte risikofaktorer for hoftefraktur blant den urbane indiske populasjonen (35). Denne kasus-kontroll-studien inkluderte 100 pasienter og 100 kontrollpersoner med tilsvarende alder og kjønn. Pasientene hadde fått en hoftefraktur for første gang i løpet av de tre siste årene, og frakturen hadde blitt radiologisk bekreftet. Pasienter med osteogenesis imperfecta ble imidlertid ekskludert. Kontrollpersonene var enten helsepersonell ved sykehusene eller friske besøkende (som ikke var i slekt med pasientene).

Risikofaktorene for hoftefraktur, slik som vitamin D-inntak, ble kartlagt gjennom et standardisert spørreskjema. Forskergruppen kartla inntaket av to vitamin D-kilder, nemlig fisk og mandler. Hensikten var å estimere vitamin D-inntaket gjennom kosten. Studien viste at pasientene med hoftefraktur spiste mindre fisk enn kontrollgruppen. Kun 9 pasienter spiste fisk, sammenlignet med 42 kontrollpersoner. Derav var det 55.6% pasienter og 85.7% kontrollpersoner som spiste fisk over én gang per uke. Likedan var det flere kontrollpersoner

¹ Definisjonen på adekvat soleksponering var eksponering av ansikt og begge hender til direkte sollys i 15 – 20 minutter i fem dager i uken (totalt to timer i uken).

enn pasienter som spiste mandler. 19 pasienter, sammenlignet med 44 kontrollpersoner spiste mandler. Dessuten hadde flere i kontrollgruppen et høyere inntak av mandler (over 5 mandler per dag).

Fiskeinntak var assosiert med en lavere risiko for hoftefraktur (OR 0.094; CI 0.020 - 0.431; $p = 0.002$). Dersom fiskeinntaket var oftere enn én gang per uke, ble risikoen ytterligere redusert. Mandler var også assosiert med en lavere risiko for hoftefraktur, men det var kun fisk som hadde en statistisk signifikant beskyttende effekt. Studien konkluderte at vitamin D-inntak gjennom kosten kan ha en beskyttende effekt mot hoftefraktur.

3.3.3 Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism – Dhanwal et al., 2013

Dhanwal et al. undersøkte parametere for benmineralhomeostasen, inkludert vitamin D-nivået, blant indiske pasienter med hoftefraktur (36). Studien inkluderte 90 pasienter og 90 kontrollpersoner med tilsvarende alder og kjønn. Pasientene var over 40 år og hadde blitt innlagt for hoftefraktur. Alle hoftefrakturere oppstod etter et lavenergi traume, det vil si fall fra stående eller sittende høyde. Eksklusjonskriteriene var bruk av kalsium- og vitamin D-tilskudd, fraktur på grunn av trafikkulykke, og fraktur sekundært til primær hyperparatyroidisme eller tumor. Kontrollpersonene var slektninger og andre som besøkte hospitaliserte pasienter, og de hadde lik sosioøkonomisk og geografisk bakgrunn.

Pasientene med fraktur hadde et signifikant lavere vitamin D-nivå, sammenlignet med kontrollgruppen. 25OHD-nivået hos pasientene og kontrollpersonene var henholdsvis 38.25 nmol/L og 72.25 nmol/L. Vitamin D-mangel ble definert som et 25OHD-nivå under 50 nmol/L. Dermed hadde 76.7% pasienter vitamin D-mangel, i motsetning til 32.3% kontrollpersoner. Videre ble det funnet at færre pasienter hadde hatt tilstrekkelig soleksposering² sammenlignet med kontroller (47.8% vs. 33.3%), men funnet var ikke signifikant ($p < 0.05$). Imidlertid ble det funnet signifikant flere menn med tilstrekkelig soleksposering enn kvinner. Studien konkluderte med at flertallet av hoftefrakturpasientene

² Definisjonen på tilstrekkelig soleksposering var eksponering av ansikt og begge hender til direkte sollys i 15 – 20 minutter i fem dager i uken (totalt to timer i uken).

hadde vitamin D-mangel. Derfor kan målinger av 25OHD-nivået være et nyttig mål ved vurdering av hoftefraktur-risiko i India.

3.3.4 Hypovitaminosis D and Other Risk Factors of Femoral Neck Fracture in South Indian Postmenopausal Women: A Pilot Study – Paul et al., 2015

En indisk pilotstudie undersøkte mulige risikofaktorer for lårhalsbrudd blant sør-indiske postmenopausale kvinner, deriblant vitamin D-mangel (37). Studien inkluderer 104 postmenopausale kvinner med alder over 60 år, som hadde fått et lårhalsbrudd etter fall fra egen høyde, for under en uke siden. Kvinner som tidligere hadde hatt en lang periode med immobilisering eller som tidligere hadde brukt benaktive legemidler, ble ekskludert. Videre ble det valgt 104 kvinner i kontrollgruppen, med sammenlignbar alder og BMI. Disse kvinnene mottok behandling for annen sykdom, som for eksempel diabetes mellitus, men de hadde ingen sykdom som ga bevegelsesinnskrenking.

Vitamin D-mangel ble definert som et 25OHD-nivå under 50 nmol/L. Vitamin D-nivået var signifikant lavere blant kvinnene med nylig lårhalsbrudd. 25OHD-nivået blant pasientene var 35.75 nmol/L og 52 nmol/L blant kontrollpersonene. I tillegg var det en høy prevalens av vitamin D-mangel blant pasientene. 74% av pasientene hadde vitamin D-mangel, sammenlignet med 45% i kontrollgruppen. Videre tenderte kvinnene med lårhalsbrudd til å ha mer solesponering per dag enn kontrollene (40 vs. 32 minutter, $p = 0.263$). Paul et al. konkluderte at vitamin D-mangel var en signifikant risikofaktor for lårhalsbrudd blant postmenopausale kvinner i Sør-India.

3.3.5 Hypovitaminosis D in patients with osteoporotic hip fractures – Lakkireddy et al., 2019

I Sør-India ble det utført en tverrsnittstudie blant pasienter med osteoporotisk hoftefraktur (38). Pasientene hadde pådratt seg en hoftefraktur etter et ubetydelig traume, som for eksempel etter å ha falt fra stående stilling. Det ble tatt radiologiske bilder, som senere ble

vurdert av en radiolog med tanke på frakturtype, alvorlighetsgrad og benfragmentering. Pasienter med fraktur etter høyenergi traume eller patologisk fraktur, ble ekskludert.

Hypovitaminose D ble definert som et 25OHD-nivå under 75 nmol/L. Et vitamin D-nivå mellom 50 – 75 nmol/L ble betegnet som insuffisiens, mens et nivå under 50 nmol/L tilsvarte vitamin D-mangel. Et normalt vitamin D-nivå lå derimot mellom 75 – 250 nmol/L.

Studien viste at 92% pasienter hadde hypovitaminose D, hvorav 65% hadde vitamin D-mangel og 27% hadde vitamin D-insuffisiens. Det gjennomsnittlige vitamin D-nivået var 44.3 nmol/L. Blant pasienter med vitamin D-mangel og pasienter med insuffisiens var gjennomsnittet henholdsvis 32.9 nmol/L og 57.8 nmol/L. Derimot var det en gjennomsnittlig 25OHD-konsentrasjon på 91.25 nmol/L blant pasientene med normal vitamin D-status. Videre ble det ikke funnet en signifikant forskjell i vitamin D-nivåene mellom kjønnene, eller mellom pasienter med intertrokantær og intrakapsulær fraktur. Studien konkluderte med at det er en høy prevalens av hypovitaminose D blant pasienter med hoftefraktur.

3.3.6 High prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis in patients with fragility fractures of hip: A pilot study – Dadra et al., 2019

Dadra et al. utførte en studie blant indiske pasienter med lavenergi hoftebrudd, hvor de bl.a. undersøkte benmassen og prevalensen av vitamin D-mangel (39). Målet var å vurdere hvilken rolle disse faktorene har for insidensen av lavenergi hoftebrudd. Studien inkluderte 66 pasienter med alder over 50 år, som hadde fått proksimal hoftefraktur etter fall fra mindre enn egen høyde. Frakturene ble radiologisk bekreftet. Imidlertid valgte forskergruppen å ekskludere pasienter med stort traume, affeksjon av andre ledd eller knokler, eller historie med malignitet.

Det ble gjennomført flere undersøkelser, og deriblant ble vitamin D-nivået målt. Vitamin D-mangel ble definert som et 25OHD-nivå under 50 nmol/L, mens et nivå på minst 75 nmol/L ble betraktet som tilstrekkelig. Et vitamin D-nivå mellom 50 – 75 nmol/L ble regnet som relativ insuffisiens.

Studien fant at 74.2% hadde vitamin D-mangel, hvorav 56.06% av alle pasientene hadde 25OHD-nivå under 25 nmol/L. Kun 8 av 66 pasienter hadde et tilstrekkelig vitamin D-nivå, mens 9 pasienter hadde et insuffisient nivå. Det gjennomsnittlige vitamin D-nivået var henholdsvis 24.3 og 25.3 nmol/L blant kvinner og menn. Flertallet (81.8%) hadde ikke mottatt vitamin D- eller kalsium-tilskudd før hoftefrakturen, og 59% hadde hatt inadekvat soleksponering³. Det var et signifikant antall flere kvinner med inadekvat soleksponering sammenlignet med menn. Det er interessant at kun én kvinne hadde hatt tilstrekkelig eksponering for solen. Studien konkluderte med at pasienter med lavenergi hoftebrudd har svært høy prevalens av vitamin D-mangel.

³ Det ble ikke oppgitt en definisjon på inadekvat soleksponering

Tabell 4 – Oversikt over resultater for problemstilling 2

Studie	Studiedesign	Mål for studien	Populasjon	Gjennomsnittlig alder	Antall deltakere i studien	Gjennomsnittlig vitamin D-nivå	Definisjon av vitamin D-mangel	Prosentandel med vitamin D-mangel	Resultat
Khadgawat et al. (34)	Kasus-kontroll-studie	Undersøke vitamin D-status blant asiatisk-indiske pasienter med lavenergi hoftefraktur	Pasienter over 50 år med ikke-traumatisk hoftefraktur i India Kontrollpersoner fra den generelle befolkningen, som ikke hadde opplevd fraktur tidligere. De hadde tilsvarende kjønn og alder som pasientene.	Pasienter: 62.2 ± 12.3 år Kontrollgruppe: 61.64 ± 11.5 år	43 pasienter Ukjent antall kontrollpersoner	24.75 ± 12 nmol/L*	25OHD-nivå under 50 nmol/L	96.7%	Høy prevalens av vitamin D-mangel blant eldre asiatisk-indiske pasienter med lavenergi hoftebrudd

Jha et al. (35)	Kasus-kontroll- studie	Undersøke risikofaktorer for hoftefraktur i den urbane indiske populasjonen	Pasienter med førstegangs hoftefraktur i New-Dehli, India Kontrollpersoner som enten var helsepersonell ved sykehusene eller friske besøkende (som ikke var i slekt med pasientene). De hadde tilsvarende kjønn og alder som pasientene.	Pasienter: 65.7 ± 16.1 år Kontrollgruppe: 64.7 ± 13.8 år	100 pasienter med førstegangs hoftefraktur 100 kontrollpersoner	**	**	**	Vitamin D-inntak gjennom kosten var assosiert med lavere risiko for hoftefraktur blant den urbane nord- indiske populasjonen
--------------------	---------------------------	--	--	---	---	----	----	----	---

Dhanwal et al. (36)	Kasus-kontroll-studie	Undersøke parametere for benmineral homeostasen, inkludert 25OHD og PTH, blant pasienter med hoftefraktur i Nord-India	Pasienter med hoftefraktur i New-Dehli, India Kontrollpersoner som var slektninger og andre som besøkte hospitaliserte pasienter. De hadde lik sosioøkonomisk og geografisk bakgrunn.	Pasienter: 65.9 ± 12.6 år Kontrollgruppe: 66.9 ± 12 år	90 pasienter med hoftefraktur 90 kontrollpersoner	Pasienter: 38.25 ± 23.5 nmol/L Kontrollgruppe: 72.25 ± 43.25 nmol/L	25OHD-nivå under 50 nmol/L	Pasienter: 76.7% Kontrollgruppe: 32.3%	Flertallet av hoftefrakturpasienter i Nord-India har vitamin D-mangel
---------------------	-----------------------	--	--	---	--	--	----------------------------	---	---

Paul et al. (37)	Kasus-kontroll-studie	Undersøke risikofaktorer som er assosiert med lårhalsfraktur blant postmenopausale kvinner i Sør-India, og etterfølgende ettårs-mortalitet	Postmenopausale kvinner over 60 år i Sør-India, som nylig (under 1 uke siden) har fått lavenergi lårhalsfraktur*** Kontrollpersoner var kvinner med annen sykdom, men de hadde ingen sykdommer som ga bevegelsesinnskrenking. De hadde tilsvarende alder og BMI som pasientene.	Pasienter: 71.8 ± 4.2 år Kontrollgruppe: 69.7 ± 4.6 år	104 postmenopausale kvinner med lårhalsbrudd 104 kontrollpersoner	Pasienter: 35.75 ± 19.5 nmol/L Kontrollgruppe: 52 ± 24.5 nmol/L	25OHD-nivå under 50 nmol/L	Pasienter: 74% Kontrollgruppe: 45%	Vitamin D-mangel er en signifikant risikofaktor for lårhalsbrudd blant postmenopausale kvinner i Sør-India
---------------------	-----------------------	--	---	---	--	--	----------------------------	---	--

Lakkireddy et al. (38)	Tverrsnittstudie	Undersøke prevalensen av hypovitaminose D blant sør-indiske pasienter med osteoporotisk hoftefraktur	Pasienter i alderen 45 – 90 år med lårhalsbrudd og intertrokantær brudd, etter et ubetydelig traume	62.7 ± 9.9 år	100	44.3 ± 20.13 nmol/L	25OHD-nivå under 50 nmol/L	65%	Det er en høy prevalens av hypovitaminose D blant pasienter med hoftefraktur
Dadra et al. (39)	Tverrsnittstudie	Undersøke benmassen og prevalensen av vitamin D-mangel blant indiske pasienter med lavenergi hoftebrudd	Pasienter over 50 år med lavenergi hoftebrudd (proksimal femurfraktur etter fall fra mindre enn egen høyde)	67.6 ± 13.1 år Kvinner: 70.3 ± 12.1 år Menn: 64.1 ± 13.8 år	66	24.68 ± 23 nmol/L Kvinner: 24.25 ± 22.75 nmol/L Menn: 25.25 ± 23.75 nmol/L	25OHD-nivå under 50 nmol/L	74.2% Kvinner: 75.7% Menn: 72.4%	Det er en svært høy prevalens av vitamin D-mangel blant pasienter med lavenergi hoftebrudd

* Vitamin D-nivået ble ikke målt hos kontrollgruppen
 ** I denne studien ble ikke serumnivået av 25-OHD målt
 *** Frakturen har oppstått etter fall fra stående høyde, som ellers ikke hadde gitt fraktur

4 Diskusjon

4.1 Diskusjon av problemstilling 1

60% av verdens befolkning bor i Asia (40), og India er verdens nest mest folkerike land (41). Det har blitt estimert at 50% av alle osteoporotiske hoftefrakturer i verden vil oppstå i Asia innen 2050 (25). Allikevel ble det funnet svært få studier som faktisk undersøker insidensen av hoftefraktur i Sør-Asia. Det ble kun funnet én studie fra India og én fra Sri Lanka, og det ble overraskende nok funnet ingen studier fra Pakistan og Bangladesh. Dette kan gjøre det vanskelig å vurdere hvor stor sykdomsbyrde hoftefraktur utgjør i Sør-Asia.

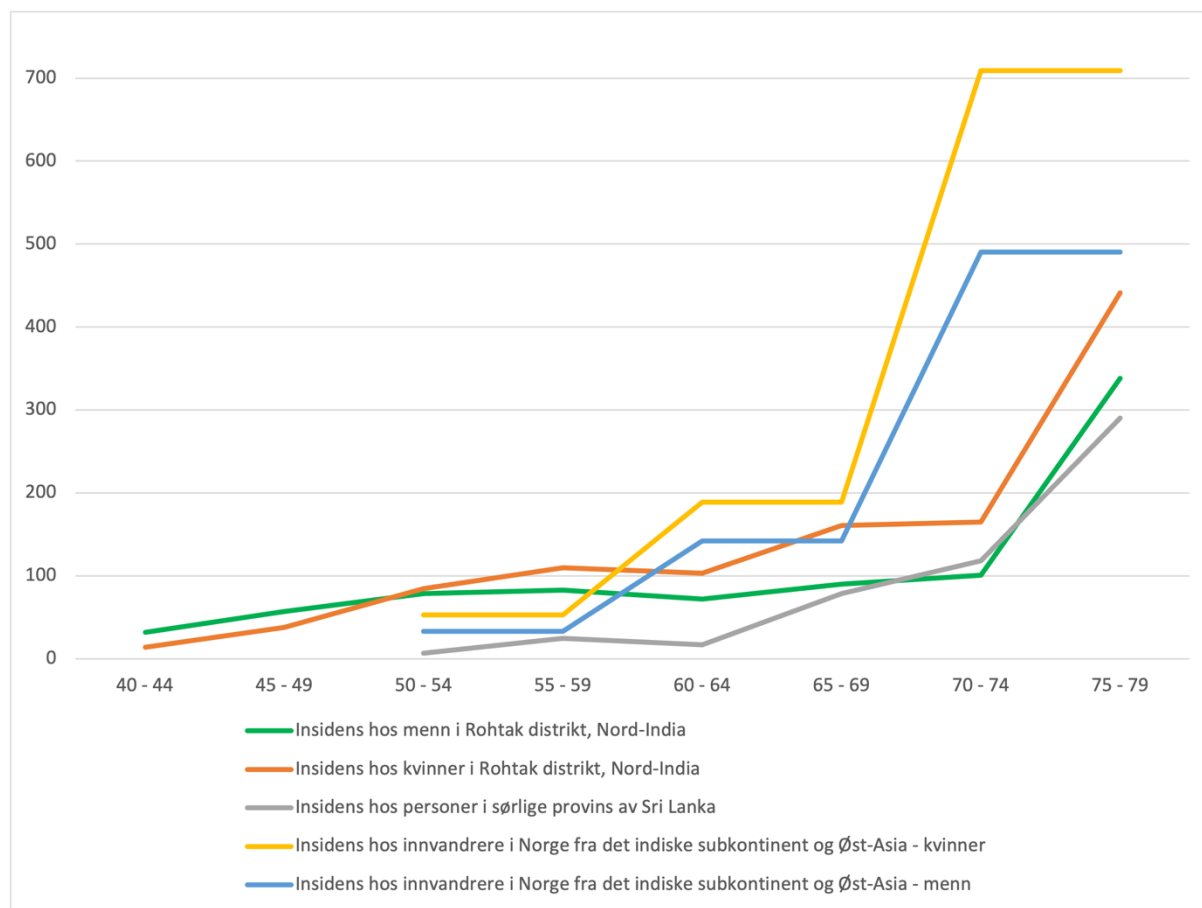
Studien av Dhanwal et al. (32) var den første studien som undersøkte insidensen av hoftefraktur i det indiske subkontinentet. Figur 3 i resultatdelen viser at insidensen i Sri Lanka og India økte gradvis med alderen. Insidenstillene for begge landene lå nær hverandre opptil 79 årsalderen, men srilankere tenderte til å ha noe lavere insidenstill. Eksempelvis var insidensen i aldersgruppen 70 – 74 år blant menn og kvinner i India henholdsvis 101 og 165 per 100 000, og i Sri Lanka var den kombinerte insidensen for menn og kvinner 118 per 100 000. Etter 70 årsalderen økte insidensen betydelig. I Sri Lanka var den høyeste insidensraten 470 per 100 000 blant deltakere over 80 år. De høyeste insidenstillene i India var 962 per 100 000 blant kvinner i aldersgruppen 90 – 94 år og 638 per 100 000 blant menn i alderen 85 – 89 år. En mulig årsak til at tallene ble mer sprikende i de høye aldersgruppene, er at det var få deltakere i studiene. Det lave antallet deltakere kan føre til at større usikkerhet blir knyttet til insidenstillene.

I den indiske studien hadde kvinner høyere insidenstill enn menn i de fleste aldersgrupper (figur 3). Likevel ble det ikke funnet en statistisk signifikant forskjell mellom menn og kvinner (i alle aldersgrupper). Derimot var det en stor forskjell mellom insidenstillene blant menn og kvinner i Sri Lanka. Den ukorrigerede insidensen blant kvinner og menn var henholdsvis 132.2 og 35.3 per 100 000 personår. Dermed hadde kvinner 3.7 ganger høyere insidensrate enn menn.

Aamodt et al. (6) undersøkte risikoen for hoftefraktur blant ulike etniske grupper i Norge. Studien inkluderte personer i alderen 50 – 89 år, og fødelandet ble brukt for å anslå etnisiteten. Som nevnt i innledningen, hadde alle innvandrergруппene en lavere risiko for hoftefraktur sammenlignet med norskfødte. Den aldersstandardiserte insidensraten blant innvandrere fra det indiske subkontinentet og Øst-Asia hos menn og kvinner var henholdsvis 21.7 og 45.2 per 10 000 personår. Dette stod i kontrast til insidensraten blant norskfødte, som var 41.8 per 10 000 personår blant menn og 86.3 per 10 000 personår blant kvinner.

Figur 4 viser en oversikt over insidensen for hoftefraktur blant indere, srilankere og innvandrere i Norge som ble født i det indiske subkontinent og Øst-Asia. I likhet med India og Sri Lanka, hadde innvandrer menn vesentlig lavere insidenstall enn innvandrer kvinner. Det er interessant at både srilankere og innvandrere i Norge i 50-årene tenderte til å ha lavere insidens enn indere. Eksempelvis hadde indiske menn i aldersgruppen 50 – 59 år over dobbelt så høyt insidenstall enn innvandrer menn i Norge (79 og 83 vs. 33 per 100 000). Imidlertid bør insidenstallene fra India og Sri Lanka tolkes noe forsiktig, siden studiene inkluderer et relativt lavt antall brudd. I aldersgruppen 60 – 69 år ble insidenstallene høyere blant innvandrerne i Norge, og i 70-årene ble forskjellene mellom de tre populasjonene større. Insidensratene blant innvandrer kvinner- og menn var vesentlig høyere enn hos personer i India og Sri Lanka. Eksempelvis hadde innvandrer kvinner i aldersgruppen 70 – 79 år en insidensrate på 709 per 100 000, mens indiske kvinner hadde en insidensrate på 165 per 100 000 i aldersgruppen 70 – 74 og 441 per 100 000 i aldersgruppen 75 – 79. På en annen side hadde personer i Sri Lanka lavere insidensrater enn både indere og innvandrerne i Norge i omtrent alle aldersgrupper.

Figur 4 – Oversikt over insidensen for hoftefraktur blant indere, srilankere og innvandrere i Norge som ble født i det indiske subkontinent og Øst-Asia (6, 32, 33)* (x = aldersgrupper, y = insidens per 100 000)



* Insidenstallene for innvandrerkvinner og -menn i Norge ble oppgitt i 10-års aldersgrupper. Derfor viser figuren samme insidenstall for to påfølgende aldersgrupper. I tillegg bør det nevnes at aldersgruppene over 80 år har blitt ekskludert fra figuren på grunn av at den sri lankiske studien kun oppgir et felles insidenstall for alle over 80 år. Dermed blir det vanskelig å sammenligne insidenstallet med resten av studiene. Dessuten var det et usikkert antall hoftebrudd blant de eldste i India.

Koh et al. (42) undersøkte blant annet insidensen av hoftefraktur hos de tre hovedetnisitetene i Singapore, nemlig indere, kinesere og malaysiere. Hos indere var den aldersjusterte insidensen for hoftefraktur blant menn og kvinner henholdsvis 128 og 361 per 100 000. Insidensen var lavere enn kinesere, men høyere enn malaysiere. I motsetning til kinesere og malaysiere som hadde fått økt insidens siden 60-tallet, hadde insidensen blant den indisk etniske gruppen sunket. Denne forskjellen mellom de etniske gruppene kan skyldes forskjeller i demografi, fallfrekvens blant eldre, kalsiuminntak, kroppsvekt, fysisk aktivitet, røyking og alkoholinntak (25, 42).

Basert på insidenstallene for år 2009 fra den indiske studien (32), ble det estimert at det årlige antallet hoftefrakturer i India blant kvinner og menn over 50 årsalderen er henholdsvis 81 724 og 61 083. Siden den eldre populasjonen øker, er det sannsynlig at det årlige antallet hoftefrakturer vil øke i fremtiden. Årsaken er at den eldre populasjonen er predisponert for to viktige risikofaktorer for hoftefraktur, nemlig fall og osteoporose (32). Når det gjelder Sri Lanka ble det estimert at 3824 personer over 50 årsalderen fikk hoftefraktur i 2018. I følge Abeygunasekara et al. vil dette tallet sannsynligvis bli tredoblet innen 2051 (33).

Det er interessant at den gjennomsnittlige alderen for hoftefraktur blant indere var betydelig lavere enn den norske populasjonen. I Norge er den gjennomsnittlige alderen for hoftefraktur tilnærmet 82 år hos kvinner og 79 år hos menn (27). I India var den gjennomsnittlige alderen for begge kjønn 58.2 år (32). På en annen side var den gjennomsnittsalderen blant kvinner og menn i Sri Lanka henholdsvis 76.6 og 77.6 år (33). Tallene fra Sri Lanka ligger altså nærmere den norske populasjonen. Den lavere alderen for hoftefraktur blant indere kan delvis skyldes lavere forventet levealder. Tabell 5 viser en oversikt over forventet levealder i India, Sri Lanka og Norge. Den forventede levealderen i India er betydelig lavere enn Norge og Sri Lanka. Eksempelvis har indiske kvinner over 10 år kortere levetid enn kvinner i Sri Lanka og Norge. Andre årsaker til den lavere gjennomsnittlige alderen for hoftebrudd blant indere kan være høy prevalens av vitamin D-mangel, inadekvat soleksponering, lite fysisk aktivitet og lavt kostinntak av vitamin D og kalsium (36).

Tabell 5 – Forventet levealder i India, Sri Lanka og Norge i 2017*

Land	Forventet levealder blant kvinner	Forventet levealder blant menn
India	70.2 år	67.8 år
Sri Lanka	81.1 år	73.8 år
Norge	84.2 år	80.5 år

* Tallene er hentet fra Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington (43-45)

De inkluderte studiene har noen begrensninger, deriblant størrelsen på utvalget. Dhanwal et al. (32) inkluderte kun pasienter fra ett distrikt i Nord-India. Dette bidrar til å svekke den statistiske styrken bak insidenstillene. Dessuten ble insidensratene kalkulert ut fra beregnede populasjonstall, som var basert på folketellingen åtte år tidligere. Det kan påvirke hvor korrekte insidenstillene er. Når det gjelder studien av Abeygunasekara et al. (33), ble den utført i den sørlige provinsen av Sri Lanka, hvor omtrent 13.2% av landets befolkning bor. Det ble samlet inn data fra alle statseide sykehus med kirurgisk avdeling og behandlere innen alternativ medisin. Dette grundige arbeidet kan tyde på at studien har forsøkt å inkludere alle hoftebruddene som har oppstått i den sørlige provinsen. Likevel kunne insidentallene fått større statistisk styrke hvis deltakere fra flere provinser ble inkludert. Når det gjelder kalkuleringen av insidenstillene, brukte Abeygunasekara et al. (33) oppdaterte folketellingstall fra det samme året (år 2018).

En annen begrensning er valg av deltakere. Den indiske befolkningen har varierende geografisk lokalisasjon, genetisk bakgrunn og sosioøkonomisk bakgrunn. Dhanwal et al. inkluderer kun deltakere fra Nord-India, og distriktet ligger i den indiske delstaten med nest høyest inntekt per innbygger. Dermed vil insidenstillene muligens ikke representere den indiske befolkningen (32). Derfor er det nødvendig å utføre flere og større studier i ulike deler av India. På en annen side foregår studien av Abeygunasekara et al. (33) i en provins hvor innbyggerne har lignende etnisk bakgrunn og sosioøkonomisk status som resten av landet. Dette bidrar til at insidenstillene blir mer generaliserbare for resten av landet. Allikevel hadde det vært gunstig å undersøke flere provinser, slik at man forsikrer seg at insidenstillene representerer resten av landet. Alt i alt, videre forskning er nødvendig for å finne ut insidensen av hoftefraktur i sør-asiatiske land.

4.2 Diskusjon av problemstilling 2

Norge ligger på verdenstoppen når det gjelder antall hoftebrudd (46), og kunnskap om risikofaktorer for hoftefraktur er viktig for forebygging. Mangel på vitamin D blir ansett som en risikofaktor for lavenergi hoftefrakturer blant eldre (36). Til tross for at vitamin D-mangel har vært et erkjent problem (som nevnt i innledningen), hadde sør-asiatere lavere risiko for hoftefraktur sammenlignet med den norskfødte-befolkningen (6). På bakgrunn av dette funnet var det interessant å undersøke sammenhengen mellom vitamin D og hoftefraktur blant personer i Sør-Asia. Det ble kun funnet seks aktuelle studier, og alle ble utført i India. Studienes forskningsdesign varierte mellom kasus-kontroll studier og tverrsnittstudier.

Vitamin D og kalsium spiller en sentral rolle for benhelsen og beskyttelse mot fraktur tendens (39). Studiene viste at vitamin D-mangel er utbredt blant hoftefrakturpasienter i Sør-Asia. Fem av studiene (34, 36-39) målte vitamin D-nivået blant deltakerne, og alle definerte vitamin D-mangel som et 25OHD-nivå under 50 nmol/L. Det gjennomsnittlige vitamin D-nivået lå mellom 24.7 – 44.3 nmol/L. Begge kasus-kontroll-studiene fant at pasienter med hoftefraktur hadde signifikant lavere gjennomsnittlig vitamin D-nivå enn kontrollene. Videre ble det funnet en høy prevalens av vitamin D-mangel blant pasientene med hoftefraktur. Prevalensen av vitamin D-mangel lå mellom 65 - 96.7%. Studiene kan altså tyde på at det er en sammenheng mellom vitamin D-nivå og hoftebrudd blant sør-asiatere.

Det er ingen konsensus om optimale vitamin D-nivåer (34). Tre av studiene definerte tilstrekkelig vitamin D-status som et nivå på minst 75 nmol/L (34, 38, 39). I de to andre studiene var grenseverdien 50 nmol/L (36, 37). Imidlertid hadde alle fem av studiene, som målte 25OHD-nivået blant deltakerne (34, 36-39), lik definisjon på vitamin D-mangel (50 nmol/L). Med 50 nmol/L som grenseverdi for 25OHD-mangel, fant Khadgawat et al. (34) at 96.7% av pasientene manglet vitamin D. Hvis grenseverdien hadde vært 75 nmol/L, ville det ha blitt funnet at 100% av pasientene hadde vitamin D-mangel.

Det kan være flere mulige årsaker til den høye prevalensen av vitamin D-mangel. Eksempelvis inadekvat soleksponering, tildekkende klesstil, forurensning, større hudpigmentering og lavt kostinntak av vitamin D og kalsium (36, 39).

En av de inkluderte studiene utførte ikke 25OHD-målinger blant pasienter med hoftefraktur (35). Jha et al. undersøkte inntaket av vitamin D-kilder i den indiske kosten, nemlig fisk og mandler. Det ble funnet at fiskeinntak var assosiert med en lavere risiko for hoftefraktur. Risikoen ble ytterligere redusert hvis fiskeinntaket var oftere enn én gang per uke. Dermed kan studien tyde på at vitamin D-inntak gjennom kosten har en beskyttende effekt mot hoftefraktur blant den urbane nord-indiske populasjonen. Allikevel bør det nevnes at undersøkelsen ble utført i form av et spørreskjema-basert intervju, og hukommelsesskjevhet kan være en feilkilde.

Slik som tidligere nevnt kan vitamin D-mangel blant annet skyldes redusert soleksponeering (19). Fire av studiene undersøkte graden av soleksponeering blant pasientene med hoftefraktur (34, 36, 37, 39). Kun to av studiene oppga en definisjon av adekvat soleksponeering. Eksponeering av ansikt og begge hender til direkte sollys i 15 – 20 minutter i fem dager i uken (totalt to timer i uken), ble ansett som tilstrekkelig (34, 36). Tabell 6 viser en oversikt over prosentandelen pasienter med inadekvat soleksponeering. Dataene tyder på at en høy andel pasienter med hoftefraktur hadde inadekvat eksponeering for solen. Dhanwal et al. fant at det var færre pasienter med tilstrekkelig soleksponeering, sammenlignet med kontroller ($p < 0.05$) (36). Det var signifikant antall flere kvinner med inadekvat soleksponeering, sammenlignet med menn (36, 39). Dadra et al. fant kun én kvinne som hadde blitt tilstrekkelig eksponert for sollyset (39). Den fjerde studien (37) oppga kun antall minutter man hadde vært utsatt for sollys. Gjennomsnittet blant pasientene og kontrollene var henholdsvis 40 og 32 minutter per dag. Dermed hadde kvinnene med lårhalsbrudd mer soleksponeering enn kontrollene, men funnet var ikke signifikant ($p = 0.263$). Videre fant Paul et al. en positiv korrelasjon mellom vitamin D-nivå og varigheten av soleksponeering både blant pasienter og kontroller (37), mens Khadgawat et al. fant ingen signifikant forskjell i vitamin D-nivået mellom pasienter med og uten tilstrekkelig soleksponeering (34). Til slutt bør det nevnes at hukommelsesskjevhet kan være en mulig feilkilde ved slike undersøkelser.

Tabell 6 – Oversikt over prosentandel hoftefraktur-pasienter med inadekvat soleksponering

Studie	Prosentandel med inadekvat soleksponering
Khadgawat et al. (34)	65.2%
Dhanwal et al. (36)	47.8%
Dadra et al. (39)	59.09%

En styrke ved de fleste studiene er at de ekskluderte blant annet maligne og traumatiske hoftebrudd. Forskergruppene satte heller fokuset på lavenergi hoftefrakturer, hvor vitamin D kan være en risikofaktor. Derimot utgjør størrelsen på studiene en begrensning. Studiene var små, og antall deltakere varierte fra 43 – 208 personer. I tillegg mangler vi materiale fra flere deler av India. Det kan føre til at materialet ikke er representativt for den indiske befolkningen. Videre ble det ikke funnet noen studier fra de andre sør-asiatiske landene. Dette tyder på at det er et stort behov for å forske mer om sammenhengen mellom vitamin D og hoftebrudd blant sør-asiatere.

5 Konklusjon

Denne litteraturstudien hadde to formål. Det første var å finne ut hvor stor sykdomsbyrde hoftebrudd utgjør i Sør-Asia. Det andre var å undersøke om det er en sammenheng mellom vitamin D og hoftebrudd blant sør-asiatere. Resultatene kan tyde på at insidensen for hoftebrudd i Sør-Asia er relativt lav. Det gjelder særlig hvis vi sammenligner med personer som har innvandret til Norge. Samtidig tenderte insidenstallene blant indere og srilankere til å øke med alderen og være høyere hos kvinner. Siden den eldre populasjonen øker i utviklingslandene (32), er det sannsynlig at hoftefrakturer blir en større sosioøkonomisk byrde i fremtiden. Videre tyder resultatene på at det er en assosiasjon mellom vitamin D-mangel og hoftebrudd blant sør-asiatere. Det ble funnet en høy prevalens av vitamin D-mangel blant pasientene med hoftefraktur. Imidlertid er det vanskelig å trekke faste konklusjoner på grunn av mangel på nok data.

Hovedbegrensningen ved denne litteraturoppgaven er at det har blitt funnet få aktuelle studier. Det ble kun funnet to studier for problemstilling 1 og seks studier for problemstilling 2. Videre var det ingen aktuelle artikler fra Pakistan eller Bangladesh. På en annen side bør det nevnes at enkelte artikler muligens kan ha blitt utelatt, siden det kun ble utført søk på PubMed. En annen begrensning er at studiene kun hadde et fåtall deltakere. Alt i alt er det et behov for større studier med et tilstrekkelig antall pasienter. Videre forskning kan bidra til å finne ut om adekvate vitamin D-nivåer kan redusere insidensen av hoftebrudd blant sør-asiatere.

6 Referanseliste

1. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone*. 2017;104:29-38.
2. Brustad M, Madar A, Meyer H, Holvik K. Vitamin D i Norge: Behov for tiltak for å sikre god vitamin D-status. Helsedirektoratet; 2018 11/18. Report No.: IS-2772.
3. Holvik K, Meyer HE, Haug E, Brunvand L. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in five immigrant groups living in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(1):57-63.
4. Meyer HE, Falch JA, Sjøgaard AJ, Haug E. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway, The Oslo Health Study. *Bone*. 2004;35(2):412-7.
5. Alver K, Meyer HE, Falch JA, Sjøgaard AJ. Bone mineral density in ethnic Norwegians and Pakistani immigrants living in Oslo--The Oslo Health Study. *Osteoporos Int*. 2005;16(6):623-30.
6. Aamodt G, Renolen R, Omsland TK, Meyer HE, Rabanal KS, Sjøgaard AJ. Ethnic differences in risk of hip fracture in Norway: a NOREPOS study. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1587-92.
7. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Jakobsen J, et al. Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani immigrants in Denmark: a randomised double-blinded placebo-controlled intervention study. *Br J Nutr*. 2008;100(1):197-207.
8. Innvandrere og norskfødte med innvandrerforeldre [Internet]. Statistisk sentralbyrå; 2021 [cited 2021 January]. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/innvandrere/statistikk/innvandrere-og-norskfodte-med-innvandrerforeldre>.
9. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents : UpToDate; 2020 [updated 22 June 2020; cited 2021 13 December]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents?search=Vitamin%20D%20insufficiency%20and%20deficiency%20in%20children%20and%20adolescents&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
10. Drevon CA, Blomhoff R. Mat og medisin : lærebok i generell og klinisk ernæring. 7. utgave. ed. Oslo: Cappelen Damm akademisk; 2019.
11. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D [Internet]. UpToDate; 2021 [cited 2021 15 Januar]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/overview-of-vitamin-d?search=vitamin%20d&source=search_result&selectedTitle=4~145&usage_type=default&display_rank=3.
12. Nordic Council of M. Nordic Nutrition Recommendations 2012: Nordic Council of Ministers; 2014.
13. Meyer H, Brunvand L, Brustad M, Holvik K, Johansson L, Paulsen JE. Tiltak for å sikre en god vitamin D-status i befolkningen Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2006. Report No.: IS-1408.
14. D-vitamin [Internet]. Store norske leksikon; 2020 [updated 25. september 2020]. Available from: <https://sml.sn.no/D-vitamin>.
15. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents [Internet]. UpToDate; 2020 [updated 22 June 2020. Available from: <https://www.uptodate->

[com.ezproxy.uio.no/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents?search=Vitamin%20D%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents?search=Vitamin%20D%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).

16. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment [Internet]. UpToDate; 2021 [cited 2021 15 January]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment?search=Vitamin%20D%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

17. van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):845-70.

18. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138-45.

19. Dawson-Hughes B. Causes of vitamin D deficiency and resistance [Internet]. UpToDate; 2021 [cited 2021 24 November]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/causes-of-vitamin-d-deficiency-and-resistance?search=vitamin%20d&source=search_result&selectedTitle=7~145&usage_type=default&display_rank=6#H12.

20. Eggemoen AR, Knutsen KV, Dalen I, Jenum AK. Vitamin D status in recently arrived immigrants from Africa and Asia: a cross-sectional study from Norway of children, adolescents and adults. *BMJ Open.* 2013;3(10):e003293.

21. Meyer HE, Holvik K, Lofthus CM, Tennakoon SU. Vitamin D status in Sri Lankans living in Sri Lanka and Norway. *Br J Nutr.* 2008;99(5):941-4.

22. Brunvand L, Brunvatne R. Helseproblemer blant innvandrerbarn i Norge [Internet]. Oslo: Tidsskriftet for Den norske legeförening; 2001 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2001/02/tema-pediatri/helseproblemer-blant-innvandrerbarn-i-norge>].

23. Meyer HE, Skram K, Berge IA, Madar AA, Bjørndalen HJ. Nutritional rickets in Norway: a nationwide register-based cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(5):e015289.

24. Foster KW. Overview of common hip fractures in adults [Internet]. UpToDate; 2021 [cited 2021 January]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/overview-of-common-hip-fractures-in-adults?search=hip%20fracture&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

25. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian J Orthop.* 2011;45(1):15-22.

26. Morrison RS, Siu AL. Hip fracture in adults: Epidemiology and medical management [Internet]. UpToDate; 2021 [cited 2021 January]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/hip-fracture-in-adults-epidemiology-and-medical-management?search=hip%20fracture&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

27. Søggaard AJ, Holvik K, Meyer HE, Tell GS, Gjesdal CG, Emaus N, et al. Continued decline in hip fracture incidence in Norway: a NOREPOS study. *Osteoporos Int.* 2016;27(7):2217-22.

28. Meyer HE. Fakta om beinskjørhet og brudd (osteoporose og osteoporotiske brudd) [Internet]. Folkehelseinstituttet; 2004 [updated 20.10.2016; cited 2022 31 January]. Available from: <https://www.fhi.no/fp/folkesykdommer/beinskjorhet/beinskjorhet-og-brudd---fakta-om-os/>.

29. Ahmed LA, Schirmer H, Bjørnerem A, Emaus N, Jørgensen L, Størmer J, et al. The gender- and age-specific 10-year and lifetime absolute fracture risk in Tromsø, Norway. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(8):441-8.

30. Madsen JE, Randsborg P-H. hoftebrudd [Internet]. Store medisinske leksikon; 2018 [updated 25 June 2018. Available from: <https://sml.snl.no/hoftebrudd>.
31. Cooper C, Campion G, Melton LJ, 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992;2(6):285-9.
32. Dhanwal DK, Siwach R, Dixit V, Mithal A, Jameson K, Cooper C. Incidence of hip fracture in Rohtak district, North India. *Arch Osteoporos*. 2013;8(0):135.
33. Abeygunasekara T, Lekamwasam S, Lenora J, Alwis G. Current incidence and future projections of fragility hip fractures in Sri Lanka. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):178.
34. Khadgawat R, Brar KS, Gahlo M, Yadav CS, Malhotra R, Guptat N, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Asian-Indian patients with fragility hip fracture: a pilot study. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:539-42.
35. Jha RM, Mithal A, Malhotra N, Brown EM. Pilot case-control investigation of risk factors for hip fractures in the urban Indian population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:49.
36. Dhanwal DK, Sahoo S, Gautam VK, Saha R. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):553-7.
37. Paul TV, Selvan SA, Asha HS, Thomas N, Venkatesh K, Oommen AT, et al. Hypovitaminosis D and Other Risk Factors of Femoral Neck Fracture in South Indian Postmenopausal Women: A Pilot Study. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):Oc19-22.
38. Lakkireddy M, Mudavath SV, Karra ML, Arora AJ. Hypovitaminosis D in patients with osteoporotic hip fractures. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(4):768-73.
39. Dadra A, Aggarwal S, Kumar P, Kumar V, Dibar DP, Bhadada SK. High prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis in patients with fragility fractures of hip: A pilot study. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(6):1097-100.
40. Tønnessen M, Solerød H. befolkning [Internet]. Store norske leksikon; 2021 [updated 31 december 2021; cited 2022 06 January 2022]. Available from: <https://snl.no/befolkning>.
41. Haugan S. India [Internet]. Store norske leksikon; 2021 [updated 14 december 2021. Available from: <https://snl.no/India>.
42. Koh LK, Saw SM, Lee JJ, Leong KH, Lee J. Hip fracture incidence rates in Singapore 1991-1998. *Osteoporos Int*. 2001;12(4):311-8.
43. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Norway [Internet]. University of Washington; [cited 2022 24. January]. Available from: <https://www.healthdata.org/norway>.
44. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Sri Lanka [Internet]. University of Washington; 2022 [cited 2022 24 January]. Available from: <https://www.healthdata.org/sri-lanka>.
45. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). India [Internet]. University of Washington; 2022 [cited 2022 24 January]. Available from: <https://www.healthdata.org/india>.
46. Støen RO, Nordsletten L, Meyer HE, Frihagen JF, Falch JA, Lofthus CM. Hip fracture incidence is decreasing in the high incidence area of Oslo, Norway. *Osteoporos Int*. 2012;23(10):2527-34.