

D-vitaminer – stora doser kan medföra allvarliga förgiftningstillstånd

Föreställningar om D-vitaminets hälsobringande egenskaper har fått stor spridning hos allmänheten. Samtidigt ser vi ett ökat utbud av D-vitaminhaltiga produkter i samhället.

D-vitamin har låg akut toxicitet, men upprepat intag av stora doser kan medföra allvarliga förgiftningstillstånd, vilket flera aktuella skandinaviska förgiftningsfall vittnar om.

D-vitamin och engelska sjukan

Uttalad D-vitaminbrist som yttrade sig som engelska sjukan (rakit) blev endemiskt i västvärlden efter den industriella revolutionen och den snabba urbanisering denna medförde.

Obduktionsmaterial från slutet av 1800-talet visade att bendeformiteter förenliga med rakit förekom hos över 80 % av barn som dött i större städer i Amerika och Europa (1). Detta stod i kontrast till avsaknaden av symtom hos även mycket fattiga barn på landsbygden, vilket gav ledtrådar om genesen: mindre tillgång till D-vitamininnehållande födoämnen (kött, ägg och fisk) i städerna och framförallt bristande exponering för solljus för människor i den tätbebyggda och smog-höjda urbana miljön (2).

Med berikning av mejeriprodukter och D-vitaminbehandling under småbarnsåren har engelska sjukan under 1900-talet nästan helt försvunnit från västvärlden med undantag för vissa riskgrupper: personer som exponeras väldigt lite för solljus (som bär täckande klädsel eller som sällan vistas utomhus), med nedsatt förmåga att bilda vitamin D i huden (vid hög ålder eller pigmenterad hud), som har ensidig kosthållning (till exempel veganer) eller som lider av malabsorptionstillstånd (till exempel obehandlad celiaki) (3).

Figur 1. Ett foto från 1920-talet som visar ett barn med rakit som får behandling med UV-terapi. Bilden är hämtad från (1) och återges med tillstånd från upphovsrättshavaren Michael Holick



Funktion och säkerhet

D-vitaminmolekylen måste normalt modifieras i två steg för att bli metabolt aktiv. I det första steget sker en hydroxylering till 25-hydroxivitamin D (25(OH)D) via cytokrom P450-systemet (CYP) i levern. 25(OH)D kan sedan omvandlas till det aktiva hormonet 1,25(OH)2D i njuren, en process som regleras av parathormon (PTH) och genom negativ feedback från bland annat kalciumnivåerna i blodet. Det aktiva hormonet (1,25(OH)2D) ökar nivåerna av kalcium och fosfat i blodet genom att stimulera till ökat upptag från tarmen och till ökad återresorption i njuren (4).

Det rekommenderade dagliga intaget av D-vitamin för barn och vuxna som inte tillhör riskgrupper är 400 IE (5).

En helkroppsexponering för UV-ljus kan under experimentella förhållanden generera så mycket som 10-20 000 IE D-vitamin, medan man under mera naturliga betingelser (en sommarsäsong med utomhusarbete) producerar upp till 3000 IE D-vitamin per dygn i huden (6).

Solexponering leder aldrig till D-vitaminintoxikation eftersom mängden D-vitamin som kan genereras begränsas av att ökande doser UV-strålning destruerar bildat D-vitamin samt genom att melanocyterna producerar pigment.

De förhållandevis stora mängderna D-vitamin som solbe-strålning faktiskt kan generera illustrerar dock att vi kan tåla dygnsdoser en bra bit över det rekommenderade dagliga intaget. Intrycket av låg akut toxicitet förstärks också av fallrapporter där engångsdoser på så mycket som 2 miljoner IE av misstag givits patienter utan att detta medfört annat än lindriga och snabbt övergående stegringar av kalciumnivåerna (7).

Upprepade doser är farligare än stora engångsdoser

D-vitamin lagras i kroppen i form av 25(OH)D. Bildningen av 25(OH)D sker linjärt så länge D-vitamin tillförs i fysiologiskt rimliga doser. Under dessa förutsättningar omvandlas nästan allt tillfört D-vitamin till 25(OH)D eftersom enzymerna i CYP450-systemet har stor överkapacitet (8).

Vid suprafysiologiska D-vitaminsdosor blir enzym-systemen emellertid mättade och 25(OH)D bildas med en maximal hastighet vilket tillförsel av ytterligare D-vitamin inte kan påverka.

Vid mycket stora engångsdoser lagras merparten av tillfört D-vitamin ometaboliserat i fettväv och muskulatur, vilket begränsar stegringen av 25(OH)D i blodet (7,8).

Vid upprepat, dagligt intag av stora D-vitaminsdosor sker emellertid en kontinuerlig maximal bildning av 25(OH)D, som då fortlöpande anrikas i kroppen. När serumnivåerna stigit till toxiska nivåer (>375 nmol/l) börjar det normalt inaktiva 25(OH)D utöva en hormonell effekt, antingen genom en direkt påverkan på D-vitaminreceptorn i cellkärnan eller genom att öka den fria fraktionen av 1,25(OH)2D via undanträngning från det D-vitaminbindande proteinet i plasma.

Denna hormonella effekt påverkas inte av sjunkande PTH-nivåer och står inte under feedbacksystemens kontroll varför livshotande hyperkalcemi kan uppstå. (4,9).

Detta är förklaringen till varför ett friskt spädbarn som intar en engångsdos av sina D-droppar motsvarande en knapp årskonsumtion (100 000 IE eller knappt två flaskor) inte behöver uppsöka sjukvård så länge man gör uppehåll i D-vitamintillförseln under cirka 1 månad, medan svenska Giftinformationscentralen (GIC) rekommenderar upprepade kontroller av kalciumnivåerna för att utesluta toxisk påverkan om barnet fått i sig samma mängd utspridd över tio dygn (10 000 IE/dygn).

Ökad tillgång till D-vitaminhaltiga produkter

Under senare år har man inom forskningsvärlden debatterat vad som utgör ett adekvat dagligt intag av D-vitamin och vilka serumnivåer av 25(OH)D som bör eftersträvas för god hälsa.

Det rekommenderade dagliga intaget och rekommenderat maximalt dygnsintag för vuxna är 400 IE respektive 4000 IE enligt europeiska riktlinjer (5).

De flesta forskare är överens om att doser inom dessa gränser är tillräckliga, medan vissa menar att aktiv D-vitaminbehandling borde erbjudas till fler patientgrupper (10,11).

Samtidigt har föreställningar om D-vitaminets hälsobringande egenskaper fått stor spridning utanför skolmedicinen och D-vitamin hävdas på sina håll utgöra en mirakelkur för allt från flintskallighet till cancer, inte sällan under devisen ”mer är bättre” (10).

Utbudet och konsumtionen av D-vitaminhaltiga produkter har ökat dramatiskt och på marknaden förekommer inte bara läkemedel utan även D-vitaminer klassade som livsmedel (kosttillskott).

Ökad tillgänglighet och konsumtion medför en ökad risk för felanvändning och överdoseringar, såväl avsiktliga som oavsiktliga. Amerikanska giftinformationscentraler rapporterar en drygt tiofaldig ökning av antalet ärenden med D-vitamin som huvudsakligt förgiftningsmedel mellan åren 2005–2011 och även hos GIC har D-vitamintillbudet ökat markant (dock från låga nivåer) (12). Andelen tillbud med allvarliga medicinska komplikationer är lyckligtvis mycket liten både i USA och i Sverige.

Flera förgiftningsfall har rapporterats

Hur stor upprepade dos D-vitamin som krävs för att ge upphov till toxicitet är inte klarlagt och kan variera från individ till individ, bland annat beroende på variationer i leverns enzystemsammansättning och njurfunktion.

I en publicerad fallrapport insjuknade en 77-årig kvinna med letargi, kräkningar, hyperkalcemi och en nytillkommen kreatininstegring efter att under sex dygn ha erhållit 50 000 E D-vitamin istället för de ordinerade 5 000 IE (13). Dagliga doser i den storleksordningen påstås göra underverk för hälsan i en bästsäljande bok (se figur 2) som verkar ha varit upprinnelsen till ett svenskt förgiftningsfall med allvarlig hyperkalcemi efter sex månaders behandling med 50 000 IE/dygn (14).

Svåra förgiftningsfall kan också uppkomma efter feldoseringar när patienterna eller deras anhöriga varit omedvetna om att de frångått de rekommenderade dygnsdoserna. Särskilt riskabla är fabriktionsfel som medför ett kraftigt ökat D-vitamininnehåll jämfört med den deklarerade dosen.

Figur 2.: Skärmsklipp från en större internetbokhandel där en bok som rekommenderar dagligt intag av toxiska D-vitaminsdosor enligt författaren sålt i flera hundra tusen exemplar.

Look inside

Vitamin D3 Miracle
The huge story of the miracle that will shock you

The Miraculous Results of Extremely High Doses of Vitamin D3
A year-long experiment with HUGE DOSES of the Sunshine Hormone from 25,000 to 100,000 IU/Day
Jeff T. Bowles
Can we cut our healthcare costs by 90%?

THE MIRACULOUS RESULTS OF EXTREMELY HIGH DOSES OF THE SUNSHINE HORMONE VITAMIN D3 MY EXPERIMENT WITH HUGE DOSES OF D3 FROM 25,000 to 50,000 to 100,000 IU A Day OVER A 1 YEAR PERIOD
by Jeff T Bowles (Author)
★★★★☆ 768 customer reviews
See all 2 formats and editions

I Danmark utbröt 2016 en förgiftningsepidemi efter att en producent av påstått organiska D-droppar för barn sålt 340 flaskor av ett kosttillskott som innehöll 30 000 IE/dygnsdos istället för förväntade 400 IE. Produkten drogs in efter fyra månader, men då hade 150 barn redan exponerats.

Av dessa hade 76 hyperkalcemi med joniserat kalcium >1,35 mmol/l. Nio av barnen hade allvarliga symtom med uttalad hypovolemi och njurpåverkan (15). En tre månader gammal flicka fick bestående men i form av uttalad njurförkalkning (nephrocalcinosis) och en deformitet av huvudet med hydrocefalusutveckling orsakad av sammanväxta skallbenssömmar (metopiasynostos).

Konklusion

Oavsett hur man förhåller sig i debatten kring vilka D-vitamin-nivåer som är mest främjande för god hälsa, behöver vi tydligt fastslå att de rekommendationer om behandlingar med ”megadoser” av D-vitaminer som florerar bland annat på internet kan vara livsfarliga.

Dessa doser är ofysiologiska och sätter de feedbacksystem som reglerar D-vitaminets effekter på kalcium- och fosfatnivåer ur spel, vilket kan få mycket allvarliga konsekvenser.

Den metabolit som vid förgiftning tar över som metabol aktör, 25(OH)D, har dessutom mycket lång eliminationstid vilket kan ge sjukdomsförlopp som sträcker sig över veckor eller månader (12 samt se Fallbeskrivning).

Vidare bör betonas att D-vitamin som säljs som kosttillskott räknas som livsmedel, vilket medför att översynen över tillverkningsprocessen är begränsad, liksom branschens vana vid att hantera biologiskt aktiva ämnen.

Livsmedelsverket genomförde 2016 i samarbete med kommunala kontrollmyndigheter en undersökning av 45 olika kosttillskott med vitamin D, som visade att nästan var tredje produkt innehöll D-vitaminhalter som avvek markant från uppgifterna på förpackningen (16).

Ingen av produkterna avvek visserligen på ett så dramatiskt sätt som i den danska förgiftningsepidemin, men åtminstone när det gäller val av produkter för D-vitamin-tillskott till spädbarn finns det starka skäl att rekommendera de D-droppar som säljs som receptfria läkemedel. Kraven på kvalitet och säkerhet för läkemedel är betydligt bättre dimensionerade för att förhindra misstag vid tillverkningsprocessen av D-vitaminhaltiga produkter, misstag som de danska erfarenheterna visat kan medföra katastrofala följder.

Läs mer om D-vitaminer

Läs mer om D-vitaminer hos Livsmedelsverket.

Välkommen att besöka Giftinformationscentralens webbsidor - en del av Läkemedelsverket.

Referenser

- Holick. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72
- Norvenius. Rakit, Engelska sjukan, riset eller horeskävren. *Gammal sjukdom med ny aktualitet i Sverige. Läkartidningen* 1997;94:122-25
- Spesamgruppen för endokrinologi: D-vitaminbrist. 17 jan 2018: <http://www.viss.nu/Handlaggning/Vardprogram/Endokrinorgan/D-vitaminbrist/>
- Vogiatzi, Jacobson-Dickman, Deboer, et al. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1132-41
- Livsmedelsverket. Vitamin D. 17 jan 2018: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-anti-oxidanter/vitamin-d>
- Barger Lux J and Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952-56
- Van den Ouweland, Fleuren, Drabbe, et al. Pharmacokinetics and safety of an accidental overdose of 2,000,000 IU of vitamin D3 in two nursing home patients: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:57
- Heaney, Armas, Shary, et al. 25-hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1738-42
- Jones. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582S-6S
- Melhus och Michaelsson. Tillskott av D-vitamin kan göra mer skada än nytta. Evidensbaserade tröskelvärden saknas ännu. *Läkartidningen*. 2015;112:DHFF
- Bergman, Norlin, Björkhem-Bergman. Överdriven oro för biverkningar av D-vitamin. *Läkartidningen* 2015;112:DLPU
- Spiller, Good, Aleguas. 15 years of vitamin D exposures reported to US poison centers. *Clin Tox* 2015;53: Abstract 18.
- Lee och Lee. The use of pamidronate for hypercalcemia secondary to acute d-vitamin intoxication. *Clin Tox* 1998;36:719-21.
- Mannheimer, Törning, Nathanson. D-vitaminförgiftning av preparat köpt på nätet. Skyhögt dos under ett halvår gav svår hyperkalcemi. *Läkartidningen* 2015;112:DF37
- Bogevig, Hoegberg, Schou, et al. National vitamin D intoxication outbreak among infants due to a manufacturing error of vitamin D droplets: challenges for the healthcare system. *Clin Tox* 2017;55: Abstract 35.
- Kurowska. Samordnade kontrollprojekt 2016 – vitamin D i kosttillskott. Livsmedelsverket 2016; rapport 21.
- Hathcock, Shao, Vieth, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18
- UpToDate. Treatment of hypercalcemia. 17 Jan 2018. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia?search=calcitonin&source=search_result&selectedTitle=9~129&usage_type=default&display_rank=9#H5



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2018 finns på www.lv.se

Fallbeskrivning: D-vitamin i mycket höga doser

En man i 20-årsåldern med autismspektrumdiagnos sökte akutmottagningen på grund av svår huvudvärk, illamående och kräkningar efter att ha suttit uppe och spelat dataspel hela natten. Patienten var tidigare frisk och förnekade intag av mediciner eller droger. Han genomgick utredning för subaraknoidalblödning och meningit med en datortomografi av skallen följt av lumbalpunktion, båda med normalt utfall. Rutinlab påvisade en hyperkalcemi med totalcalcium 3,64 mmol/l (albumin var normalt) och joniserat kalcium på 1,87 mmol/l (normalvärden 2,10 - 2,50 mmol/l respektive 1,14 - 1,32 mmol/l). Kreatinin var förhöjt till 153 µmol/l. Riktad provtagning visade sedermera PTH-nivåer under den nedre detektionsgränsen och kraftigt förhöjda värden av 25(OH)D på >350 nmol/l (referensintervall 50 - 250 nmol/l). Patienten behandlades med vätsketerapi, kalcitonin och kortikosteroider. Efter några dagars behandling utvecklade patienten ett förmaksflimmer till följd av vätskebelastningen. Han hade då fortsatt kraftigt stegrade kalciumnivåer och behandlingen kompletterades med loop-diuretika och med denosumab* (en monoklonal antikropp som sänker kalcium genom att hämma osteoklastaktiviteten). Patientens vårdades inläggande under 3 veckor och hans kalcium- och njurfunktionsvärden normaliserades gradvis.

Patienten var initialt förtegen med vad som gett upphov till sjukdomstillståndet, men medgav efter upprepade påstötningar att han under två månaders tid dagligen intagit "en sked" av ett D-vitaminpulver innehållande 50 000 IE/g och avsett för D-vitaminberikning av djurfoder. Preparatet hade beställts via internet från Kina och han uppgav att han trott att det skulle göra honom piggare. Patienten följdes polikliniskt och det tog flera månader för hans 25(OH)D-värden att nå det övre referensintervallet.

Kommentar: det kliniska förloppet i detta fall är snarlikt ett förgiftningsfall publicerat i Läkartidningen 2015 (14). I det fallet hade en äldre man av en anhörig fått D-vitamin i dosen 50 000 IE/dygn under sex månader i hopp om att detta skulle bromsa en demensutveckling. Kalciumvärden och nivåer på 25(OH)D över tid är liknande i de båda fallen trots att patienten i GIC:s fall kan ha tagit doser som var tiotals gånger högre än patienten i fallet beskrivet i Läkartidningen. Detta illustrerar att metabolismen av vitamin D till 25(OH)D når en mättnad vid dagliga D-vitamins doser någonstans mellan 4 000–50 000 IE/dygn (5,8,17). När daglig D-vitamins tillförsel medför en maximal syntes av 25(OH)D över veckor-månader så ackumuleras 25(OH)D och förgiftningssymtom inträder när nivåerna stigit till >375 nmol/l (9,17).

*En mera konventionell approach för att hämma osteoklastaktiviteten skulle ha varit att sätta in behandling med en bisfosfonat tidigt i förloppet. Denosumab kan övervägas vid uttalad njurfunktionsnedsättning eller utebliven effekt av bisfosfonater. För behandlingsriktlinjer se (18).



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2018 finns på www.lv.se