

D-vitamin under graviditet och amning

En litteraturstudie om status, intag och samband med hälsa

Hanna Eneroth och Bettina Julin



Denna titel kan laddas ner från: www.livsmedelsverket.se/publicerat-material/

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 2018

ISSN 1104-7089

Foto/Illustration omslag: Johnér

Grafisk produktion: Livsmedelsverket

Förord

Syftet med denna rapport är att uppdatera det vetenskapliga underlaget om status av D-vitamin under graviditet och amning och dess eventuella betydelse för graviditetskomplikationer. Underlaget kommer att användas i den pågående översynen av råd om bra matvanor för gravida och ammande.

Ansvariga för rapportens innehåll är Hanna Eneroth och Bettina Julin, Risk- och nyttovärderingsavdelningen. Livsmedelsverkets bibliotekarie, Mikaela Bachmann, har deltagit i litteratursökningar. Rapporten har faktagranskats av Hanna Augustin, docent, avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition vid Institutionen för medicin, Göteborgs universitet samt av Cecilia Nälsén, Risk- och nyttovärderingsavdelningen.

Risk- och nyttovärderingsavdelningen, Livsmedelsverket

Per Bergman
Avdelningschef

Innehåll

Ordlista	6
Sammanfattning	7
Summary	8
Vitamin D during pregnancy and lactation – A literature review of status, intake and association with health outcomes	8
Bakgrund och syfte	9
Metod	10
Litteratursökningar	10
Resultat och diskussion	11
Referensvärden för D-vitaminintag under graviditet och amning	11
D-vitamin och hälsoutfall enligt Efsa och SACN	12
Havandeskapsförgiftning, graviditetsdiabetes och för tidig förlossning	12
Tillväxt och utveckling hos foster och nyfödda	13
Hälsoeffekter under amning	13
Litteraturöversikter 2016-2017	13
D-vitaminbrist och risk för komplikationer under graviditet och förlossning	14
Kosttillskott med kalcium och D-vitamin för att förebygga havandeskapsförgiftning	14
Samband mellan D-vitaminstatus och risk för graviditetsdiabetes	15
Kosttillskott av D-vitamin under graviditet: randomiserade studier	15
D-vitaminbrist under graviditeten och risk för att föda för tidigt	16
Status och intag hos gravida och ammande	16
Status hos gravida	18
Status mätt med LC-MS/MS	18
Status mätt med CLIA	19
Intag hos gravida	20
Status efter förlossningen	20
Intag efter förlossningen	21
Risker förknippade med höga intag	21
Slutsatser	22
Referenser	23

Ordlista

25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
AI	<i>Adequate intake</i> . Tillräckligt intag. Det genomsnittliga intaget för ett näringsämne som konsumeras dagligen av en typisk frisk befolkning och som antas vara tillräcklig för den befolkningens behov. Används när det inte finns data om genomsnittsbehov.
Afssa	<i>Agence française de sécurité sanitaire des aliments</i> (Tidigare den franska livsmedelssäkerhetsmyndigheten)
CLIA	<i>Chemiluminescent immunoassay</i>
D-A-CH	<i>Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung und Schweizerische Gesellschaft für Ernährung</i> (de tyskspråkiga ländernas näringsrekommendationer)
Efsa	Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten
IOM	<i>Institute of Medicine</i> (USA)
LC-MS/MS	<i>Liquid chromatography tandem-mass spectrometry</i>
Metaanalys	En statistisk sammanvägning av resultat från flera olika studier med likartad frågeställning.
NNR	Nordiska Näringsrekommendationer
Observationsstudie	En studie där forskaren observerar exponeringen, till exempel matvanorna hos deltagarna och relaterar detta till olika utfall, till exempel en sjukdom.
PRI	Populationsreferensintag. Det intag av ett näringsämne som anses tillräckligt för praktiskt taget hela befolkningen. Rekommenderat intag är exempel på ett PRI.
RCT	Randomiserad klinisk studie. En studie där forskaren avgör exponeringen, till exempel matvanorna, i olika grupper. En relevant målgrupp väljs ut och delas slumpmässigt in i grupper.
RI	Rekommenderat intag. Baseras på genomsnittsbehovet och en marginal som ska täcka behovet hos praktiskt taget hela befolkningen eller gruppen.
SACN	<i>Scientific Advisory Committee on Nutrition</i> (Storbritannien)
Sensitivitetsanalys	Ett steg i analysen då forskaren tar bort vissa observationer (t.ex. observationer från studier med låg kvalitet) för att se om det observerade sambandet fortfarande kvarstår under de nya förutsättningarna.
SGA	<i>Small for gestational age</i> . Låg födelsevikt i förhållande till graviditetens längd.
Störfaktor	<i>Confounder</i> . En faktor som samvarierar både med den exponering (till exempel ett näringsämne) och det utfall (till exempel en sjukdom) man vill studera.
UL	<i>Tolerable upper intake level</i> . Den dos en individ dagligen kan inta under sin livstid utan risk för negativa effekter.
WHO	<i>World Health Organization</i>

Sammanfattning

I den senaste versionen av de Nordiska Näringsrekommendationerna (NNR 2012) är rekommenderat intag för gravida och ammande kvinnor 10 µg D-vitamin/dag. Det är samma rekommenderade intag som för kvinnor i samma ålder som inte är gravida eller ammar.

Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) och brittiska Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) har gjort bedömningen att D-vitaminstatus och därmed referensvärden för intaget under graviditet och amning inte behöver vara högre än för kvinnor som inte är gravida eller ammar. De systematiska litteraturöversikter och metaanalyser från 2016 och 2017 som vi sammanfattar i denna rapport ger inte skäl att ompröva Efsas och SACN:s slutsatser.

Vår sammanställning visar att en tredjedel till en fjärdedel av gravida kvinnor i Sverige har låg D-vitaminstatus (<50 nmol/L) under graviditeten och omkring 10 % har D-vitaminbrist (<30 nmol/L). Förekomsten av brist är ojämnt fördelad i olika grupper och kvinnor födda i Afrika eller Asien har betydligt oftare brist än kvinnor födda i norra Europa.

De intag som uppskattas i studier av gravida är omkring 5-7 µg D-vitamin/dag vilket är ungefär detsamma som intag bland kvinnor i Sverige generellt i Livsmedelsverkets undersökning.

Flera internationella organisationer är överens om att Tolerable upper intake level (UL) på 100 µg/dag kan användas även under graviditet och amning. Även om bedömningen grundas på ett mycket litet underlag finns det idag inget som pekar på att grupperna gravida och ammande skulle vara särskilt känsliga för höga intag av D-vitamin.

Slutsatsen av denna genomgång är att Livsmedelsverket kan använda det referensvärde för D-vitamin som presenteras i NNR 2012 i arbetet med att se över råden om matvanor för gravida och ammande. I den kommande uppdateringen är det också viktigt att ta hänsyn till att D-vitaminbrist under graviditet är betydligt vanligare i vissa grupper beroende på ursprung.

Summary

Vitamin D during pregnancy and lactation – A literature review of status, intake and association with health outcomes

According to the latest Nordic Nutrition Recommendations (NNR 2012), the recommended intake for pregnant and lactating women is 10 µg vitamin D per day, similar to that for non-pregnant, non-lactating women.

The European Food Safety Authority (EFSA) and the British Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) concluded that there is no evidence that higher vitamin D status is required during pregnancy and lactation; hence the dietary reference value for pregnant and lactating women equals that of women in general. The more recent systematic literature reviews and meta-analyses (published in 2016-2017) discussed in the present report do not motivate a reconsideration of the conclusions of EFSA and SACN.

One third to one fourth of pregnant women in Sweden have low (<50 nmol/L) vitamin D status during pregnancy and about 10% are deficient (<30 nmol/L). The prevalence of deficiency varies between different population groups and is much higher in women born in Africa and Asia than in women born in northern Europe.

Estimated intakes of vitamin D in pregnant women is about 5-7 µg per day which is in line with national data on intakes in women in general.

There is a consensus among international organisations that a tolerable upper intake level (UL) of 100 µg vitamin D per day is applicable also during pregnancy and lactation. Although this conclusion is based on scarce data, there is currently no indication that pregnant and lactating women would be particularly sensitive to high levels of vitamin D.

The conclusion of the present review is that the ongoing revisions of guidelines for pregnant and lactating women can be based on the reference value for vitamin D presented in NNR 2012. In the revision, the significant variation in prevalence of vitamin D deficiency between different population groups depending on origin should also be taken into account.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Bakgrund och syfte

Vitamin D behövs främst för reglering av kalkbalansen i skelett och tänder. Unikt för D-vitamin är att det inte bara är ett vitamin utan också ett så kallat pro-hormon vilket innebär att det omvandlas till ett hormon i kroppen. Denna egenskap gör att D-vitamin skulle kunna spela roll även för många andra funktioner i kroppen under hela livscykeln inklusive graviditet och amning. Under sommarhalvåret är solbestrålning på huden den viktigaste källan till D-vitamin. Kroppen kan lagra det överskott som bildas när man vistas i solen. Detta lager räcker dock inte helt till att täcka behovet även under vinterhalvåret; därför är även bidraget från maten viktigt. D-vitamin finns främst i fet fisk som lax, sill och makrill. Även berikad mjölk, berikad vegetabilisk dryck och berikade matfetter bidrar till intaget. Ägg, kött och vildväxande svamp innehåller också D-vitamin.

I den senaste versionen av de Nordiska Näringsrekommendationerna 2012 (NNR 2012) är rekommenderat intag för gravida och ammande kvinnor 10 µg D-vitamin/dag (NNR 2012, 2013). Resultatet från Livsmedelsverkets nationella undersökning, Riksmaten 2010-11, visar att intaget av D-vitamin var lågt hos många av deltagarna. Intaget var allra lägst bland unga kvinnor (Livsmedelsverket, 2012).

Syftet med denna rapport är att uppdatera det vetenskapliga underlaget avseende D-vitamin under graviditet och amning. Rapporten ger svar på frågorna:

1. Har andra organisationer, efter NNR 2012, tagit fram referensvärden för intag av D-vitamin under graviditet och amning som kan ha betydelse för råden till svenska kvinnor?
2. Hur ser gravida och ammande kvinnors D-vitaminintag och D-vitaminstatus ut?
3. Finns det särskilda risker med höga intag av D-vitamin under graviditet och amning?

Livsmedelsverkets utgångspunkt för det här underlaget har varit andra organisationers sammanställningar publicerade efter NNR 2012. I kompletterande sökningar begränsade vi urvalet till systematiska litteraturöversikter där utfallet var relaterat till graviditet, förlösning eller barnets allra första tid i livet. Således inkluderades inte studier där utfallet var barnets hälsa på längre sikt eftersom det i dessa fall kan vara svårt att urskilja påverkan av moderns D-vitaminstatus under graviditeten från andra faktorer, inklusive barnets kost.

Metod

European Food Safety Authority (Efsa) och brittiska Scientific Advisory Committee on Nutrition, (SACN) publicerade sammanställningar av underlaget om D-vitaminstatus och hälsoeffekter under 2016. Den här sammanställningen bygger på Efsas och SACNs underlag med kompletterande sökningar av systematiska litteraturöversikter.

Litteratursökningar

Som ett komplement till Efsas och SACNs underlag sökte vi, med stöd av Livsmedelsverkets bibliotekarie, PubMed efter systematiska genomgångar publicerade 1 januari 2016 till 22 november 2017. Söksträngen var "vitamin D AND pregnancy AND systematic" och filter "review" och resulterade i 30 artiklar. Utifrån titel och/eller abstract bedömde vi att fem systematiska litteraturgenomgångar med utfall relaterade till graviditet och förlossning var relevanta.

Vi genomförde också en kompletterande sökning för vitamin D-status under amning med söksträngen "vitamin D AND (lactation OR breast milk)" och filter "review" den 24 november 2017. Sökningen gav 24 artiklar, men efter läsning av titel och/eller abstract bedömde vi ingen av dem som relevant att ta med.

För att hitta artiklar om D-vitaminstatus och intag i Sverige sökte vi efter "vitamin D AND (pregnancy OR lactation OR postpartum) AND (status OR intake) AND Sweden" den 22 november 2017. Denna sökning resulterade i 30 artiklar varav nio bedömdes relevanta och presenteras i Tabell 2 på sidan 19.

Resultat och diskussion

Referensvärden för D-vitaminintag under graviditet och amning

I Efsas genomgång summeras andra organisationers referensnivåer för D-vitaminintag under graviditet och amning (EFSA, 2016). De som publicerats efter NNR 2012 är de tyskspråkiga ländernas rekommendationer (D-A-CH) som angav ett tillräckligt intag, *adequate intake* (AI), på 20 µg/dag (D-A-CH, 2015) och SACN som angav ett referensvärde för gravida och ammande kvinnor på 10 µg/dag (SACN, 2016). Andra expertgenomgångar som nämns i Efsas underlag publicerades tidigare än NNR 2012, däribland World Health Organization, WHO 2004, franska Afssa 2001 och amerikanska Institute of Medicine (IOM) (IOM, 2011).

Tabell 1. Referensvärden för D-vitaminintag till gravida och ammande kvinnor som publicerats efter NNR 2012 i jämförelse med NNR 2012.

	Efsa (2016)	SACN (2016)	D-A-CH (2015)	NNR 2012 (2013)
Graviditet (µg/dag)	15	10	20	10
Amning (µg/dag)	15	10	20	10
Typ av referensvärde	AI	PRI	AI	PRI
Förutsätter syntes av D-vitamin i huden	Nej	Ja	Nej	Ja

Förkortningar; Efsa, European Food Safety authority; SACN, Scientific Advisory Committee on Nutrition; D-A-CH rekommendationer i Tyskland, Österrike och Schweiz; NNR, Nordiska Näringsrekommendationer, AI, adequate intake, PRI, referensintag för en population.

Efsas samlade bedömning av underlaget för att sätta referensvärden för D-vitaminintag är att det finns en ökad risk för negativ påverkan på muskler och skelett, liksom för negativa graviditetsutfall vid 25(OH)D-koncentrationer under 50 nmol/L i serum eller plasma. Därför används den serumkoncentrationen som ett mål för att sätta referensvärden för intag hos vuxna, spädbarn, gravida och ammande. När det gäller kosttillskott med D-vitamin under graviditet och amning konstaterar Efsa att de få randomiserade studier som finns har använt doser mellan 25 µg/dag och 100 µg/dag och inte sett någon effekt på studerade utfall som till exempel barnets benhälsa, havandeskapsförgiftning eller födelsevikt (EFSA, 2016).

Efsa har gjort bedömningen att det inte är möjligt att sätta ett populationsreferensintag (PRI), utan har valt att sätta ett tillräckligt intag, AI. I sin bedömning räknar Efsa med minimal solexponering och D-vitamin-syntes i huden. SACN gör bedömningen att det är möjligt att sätta ett PRI och förutsätter en viss solexponering i sin beräkning av referensintaget (SACN, 2016). Både SACN och Efsa utgår alltså, liksom NNR 2012, från att det är önskvärt med en D-vitaminkoncentration som överstiger 50 nmol/L 25(OH)D i serum eller plasma, men beroende på om solljusets bidrag tas med eller inte resulterar det i olika referensintag (Tabell 1).

D-vitamin och hälsoutfall enligt Efsa och SACN

De tyskspråkiga ländernas rekommendation, D-A-CH, bygger på ett underlag från 2012 (D-A-CH, 2015) och vår bedömning är att rapporterna från Efsa och SACN ger en relevant bild av det uppdaterade underlaget. Därför bygger sammanställningen nedan endast på Efsas och SACNs underlag.

Efsas panel gick igenom 12 studier om eventuella samband mellan den gravida kvinnans 25(OH)D-koncentration i blodet och risk för havandeskapsförgiftning (preeklampsi, högt blodtryck samt protein i urinen), risk att födas SGA (small for gestational age; låg födelsevikt i förhållande till graviditetens längd), risk för att föda för tidigt (<37 veckor) och benhälsa hos barnet. SACN uppdaterar evidensen sedan IOMs sammanställning från 2011 (IOM, 2011) och fokuserar i sin bedömning på graviditetsdiabetes, havandeskapsförgiftning, högt blodtryck utan protein i urinen (graviditetsinducerad hypertoni), inlagrat D-vitamin och kalciumbrist (hypokalcemi) hos barnet, samt barnets tillväxt och kognitiva utveckling. SACNs genomgång baseras på experters bedömningar av studiekvalitet enligt SACNs riktlinjer. SACNs bedömning är inte en systematisk litteraturöversikt då till exempel formell kvalitetsbedömning av de ingående artiklarna saknas.

Vår samlade bedömning av Efsas och SACNs underlag är att det idag finns viss evidens för att 25(OH)D-koncentrationer <50 nmol/L hos den gravida kvinnan ökar risken för graviditetskomplikationer och kan ge oönskade hälsoeffekter för det nyfödda barnet. Dock bedömer vi det som fortfarande oklart att högre 25(OH)D-nivåer än 50 nmol/L eller att D-vitamintillskott under graviditeten skulle innebära en fördel för kvinnan eller fostret.

Havandeskapsförgiftning, graviditetsdiabetes och för tidig förlossning

Efsa konstaterar att sambandet mellan den gravida kvinnans koncentration av 25(OH)D i blodet och risken för havandeskapsförgiftning är osäkert (inconsistent), men att det finns viss evidens för ökad risk för havandeskapsförgiftning vid 25(OH)D-koncentrationer under cirka 50 nmol/L i blodet. I SACNs rapport diskuteras metod och resultat av en systematisk så kallad Cochrane-review av randomiserade studier om kosttillskott av D-vitamin under graviditet (De-Regil *et al.*, 2016). De-Regil *et al* visar att kvinnor som fått kosttillskott med enbart D-vitamin eller D-vitamin kombinerat med kalcium möjligen har lägre risk för havandeskapsförgiftning jämfört med de som inte fått kosttillskott alls, men evidensen är enligt författarnas bedömning svaga.

De-Regil *et al* såg inget samband mellan kosttillskott med D-vitamin och graviditetsdiabetes, men evidensen klassas som mycket svaga på grund av de inkluderade studiernas låga kvalitet. SACN kommenterar att de flesta studierna i De-Regil *et al* bedömdes vara av låg metodologisk kvalitet, var relativt små och kosttillskotten med D-vitamin varierade väsentligt i dos från låga till höga dagliga doser (5-50 µg) till höga engångsdoser (15 mg). En annan svaghet är att De-Regil *et al* inte diskuterar betydelsen av kvinnornas status av 25(OH)D vid baslinjen i de olika studierna. I SACN sammanfattas även en systematisk litteraturöversikt från 2014 där man studerat observationsstudier om eventuella samband mellan 25(OH)D i serum och högt blodtryck under graviditeten eller graviditetsdiabetes (Harvey *et al.*, 2014). SACN bedömer att sambanden i den artikeln är osäkra (inconsistent).

Efsa bedömer att det inte finns evidens för ett samband mellan D-vitaminnivåer hos den gravida kvinnan och risk för att föda för tidigt (EFSA, 2016). De Regil *et al* gör bedömningen att det finns evidens av graden *moderate* för ett samband mellan kosttillskott av D-vitamin i kombination med kalcium och ökad risk för att föda för tidigt, jämfört med placebo (De-Regil *et al.*, 2016).

Tillväxt och utveckling hos foster och nyfödda

Efsas panel bedömer att ett eventuellt samband mellan den gravida kvinnans D-vitaminstatus och risken för att barnet föds SGA är osäkert. Några studier tyder på ökning av risken vid serum 25(OH)D-koncentrationer under 25–38 nmol/L. Enligt Efsas bedömning finns inte heller evidens för att barnets benhälsa, till exempel bentäthet, påverkas av moderns D-vitaminstatus på sådant sätt att skillnaderna kvarstår till över ett års ålder (EFSA, 2016).

SACN redovisar metod och resultat av litteraturöversikter (Harvey *et al.*, 2014, Bodnar and Simhan, 2010) och interventionsstudier om effekter av kosttillskott med D-vitamin under graviditeten och barnens längd och vikt. SACN bedömer att resultaten inte är entydiga och studierna ofta har metodologiska svagheter. Inte heller resultaten om samband mellan D-vitaminstatus under graviditeten och spädbarns fysiska och kognitiva utveckling är samstämmiga. Tre studier från 1980-talet indikerar minskad risk för hypokalcemi bland spädbarn då kosttillskott med D-vitamin getts under graviditeten, jämfört med kontrollgrupper utan kosttillskott under graviditeten (SACN, 2016). SACN för inget resonemang om studiekvalitet, men eftersom studierna sinsemellan är mycket olika och behäftade med olika metodologiska problem är vår bedömning att evidensen är svaga.

Hälsoeffekter under amning

D-vitaminkoncentrationen i bröstmjölks är låg (0,25–2,0 µg/L hos friska kvinnor) och den påverkas endast lite av kosttillskott med D-vitamin så länge det inte rör sig om höga doser (kring 50 µg/dag) (EFSA, 2016). Efsa konstaterar att det råder konsensus om att innehållet av D-vitamin i bröstmjölks är otillräckligt för att förebygga rakit hos ammade barn. Efsas genomgång bygger på litteraturen i tidigare sammanställningar från IOM och SACN samt sökningar av ny litteratur.

Efsas bedömning är att D-vitamintillskott till ammande kvinnor ökar nivåerna av 25(OH)D i kvinnornas blod, men inte påverkar barnets vikt, längd, eller nivåerna av 25(OH)D i barnets blod (vid kosttillskott med under 100 µg D-vitamin) (EFSA, 2016). Inte heller har man kunnat se något samband mellan nivåerna av 25(OH)D i ammande kvinnors blod och skillnader i benmineraltäthet hos kvinnorna efter graviditeten, eller i innehållet av kalcium i bröstmjölken. Efsas slutsats är att det inte finns evidens för samband mellan serum 25(OH)D hos ammande kvinnor och hälsoutfall som kan användas för att sätta referensvärden för intag av D-vitamin under just amningsperioden.

Litteraturöversikter 2016-2017

Vi identifierade fem systematiska litteraturöversikter i sökningen om D-vitaminstatus under graviditeten som vi sammanfattar nedan. Däremot hittade vi inga systematiska översikter om D-vitamin under amning eller efter förlossning.

Sammanställningar av studier på D-vitamin och hälsoeffekter under graviditet har publicerats efter Efsas och SACNs bedömningar och dessa ger delvis annorlunda resultat. Sammanställningarna ger indikationer på samband mellan D-vitaminstatus och graviditetsdiabetes, havandeskapsförgiftning, risken att föda för tidigt och barnets födelsevikt. Många av studierna på området har dock allvarliga kvalitetsbrister och författarna till översiktsstudierna har gjort bedömningar utifrån underlag som skiljer sig åt i studiedesign, ursprungsstatus av D-vitamin, analysmetoder av 25(OH)D, definition, mätning av utfall och i förekommande fall dos av D-vitamintillskott. Många av utfallen är dessutom ovanliga och kan variera stort i förekomst mellan olika grupper i befolkningen. Ofta är även andra faktorer som kan påverka

D-vitaminstatus och utfall (så kallade störfaktorer, confounders) otillräckligt beskrivna. Vår bedömning är därför att det inte har kommit nya översikter eller metaanalyser som gör att Efsas och SACNs slutsatser vad gäller D-vitaminstatus och hälsoutfall bör omprövas.

D-vitaminbrist och risk för komplikationer under graviditet och förlossning

I artikeln av Amegah *et al* sammanfattades i huvudsak observationsstudier om samband mellan låg nivå av D-vitamin definierat som < 75 nmol/L av 25(OH)D och olika graviditetsutfall (Amegah *et al.*, 2017). Låga nivåer av D-vitamin var förknippade med ökad risk för att föda för tidigt ($<32-34$ respektive $<35-37$ graviditetsveckor). Inget samband observerades mellan låg D-vitaminstatus och risk för missfall, risk för dödfött foster (stillbirth), lågt Apgar-score (ett mått på nyföddas hälsa) eller graviditetens längd (som kontinuerlig variabel). Amegah *et al* tillämpade kvalitetsgradering och denna användes som utgångspunkt för sensitivitetsanalys. Sambandet mellan låg D-vitaminstatus och risk för förlossning före 35-37 graviditetsveckor försvagades då enbart studier med god kvalitet togs med.

Om de resultat som ingår i en metaanalys inte utgör ett representativt urval av de studier som finns på området föreligger publikationsbias, vilket vanligtvis innebär att den sammanvägda skattade effekten är något för stor. Bakgrunden bygger på antagandet att resultat från stora studier är lättare att publicera än resultat från små studier och att resultat med stor effekt är lättare att publicera än icke signifikanta eller negativa resultat. Publikationsbias kunde inte uteslutas i artikeln av Amegah *et al.*

Notera att Amegah *et al* definerade låg D-vitaminstatus som < 75 nmol/L, medan NNR 2012, Efsa och SACN bedömt att 50 nmol/L är adekvat. Det är oklart hur representativa de olika studiepopulationerna som ingick i översikten var för sina respektive referenspopulationer och generaliserbarheten till den svenska befolkningen är osäker. De flesta studier i översikten var från USA, men även studier från Europa, Asien och Australien fanns med. Vi bedömer det som osäkert om genomgången hade tillräckligt underlag för att utvärdera ett eventuellt samband mellan D-vitaminstatus och dödföddhet (stillbirth) eftersom utfallet var mycket ovanligt i de olika studierna. Även om möjliga biologiska mekanismer finns för ett samband mellan låg D-vitaminstatus och graviditetskomplikationer, påverkar många olika faktorer risken för missfall och att föda för tidigt. Den systematiska översiktsartikeln av Amegah *et al* pekar på ett samband mellan låg D-vitaminstatus och risk att föda för tidigt i observationsstudier. Interventionsstudier behövs för att kunna fastslå om sambandet är ett orsakssamband.

Kosttillskott med kalcium och D-vitamin för att förebygga havandeskapsförgiftning

I artikeln av Khaing *et al* sammanfattades 27 randomiserade kontrollerade studier (RCTs) av sambandet mellan kosttillskott med kalcium och D-vitamin och risken för havandeskapsförgiftning (Khaing *et al.*, 2017). Studier med någon av följande par behandlingsarmar inkluderades: kalcium, D-vitamin, båda eller placebo/inget kosttillskott/standardrekommendation av kosttillskott under graviditeten (till exempel folsyra). Av de 27 inkluderade studierna jämförde tre studier med D-vitamin mot placebo ($n=203$ vs 154), fyra studier jämförde D-vitamin plus kalcium mot placebo ($n=584$ vs 585) och en studie jämförde D-vitamin plus kalcium mot enbart kalcium ($n=86$ vs 89). Resterande studier jämförde kalcium mot placebo. Man genomförde både en traditionell (direkt) metaanalys och en så kallad nätverksmetaanalys med syfte att mäta och rangordna även indirekta samband som inte är direkt studerade (till exempel sambandet mellan D-vitamin och kalcium och vilket av dessa kosttillskott som skulle ha störst effekt). Resultaten av den traditionella metaanalysen pekade på att både kosttillskott med D-vitamin enskilt samt i kombination med kalciumtillskott kunde minska risken för havandeskapsförgiftning i jämförelse med kontrollgruppen.

Författarna menar att nätverksmetaanalysen visade att kosttillskott med D-vitamin minskade risken för havandeskapsförgiftning mer än enbart kalcium eller D-vitamin plus kalcium. Vi ifrågasätter användbarheten av nätverksanalysen eftersom man inte tog hänsyn till vilka doser kosttillskotten innehöll.

En styrka med den systematiska översikten av Khaing *et al* är att forskarna bara har tagit med randomiserade RCTs vilket minskar risken för systematiska fel. Artikelns författare fann inga indikationer på heterogenitet eller publikationsbias. Vi anser dock att det faktum att resultaten för effekten av tillskott är baserade på ett litet antal deltagare bör tas i beaktning vid den sammanlagda bedömningen. Dosen av kosttillskott (D-vitamin respektive D-vitamin plus kalcium) var olika i respektive studie. På grund av att det var så få studier kunde forskarna inte uppskatta om det fanns ett samband mellan dos och effekt.

Resultaten för D-vitamin respektive D-vitamin plus kalcium är i linje med den senaste Cochrane-översikten (De-Regil *et al.*, 2016), vilken indikerar att D-vitamintillskott reducerar risken för havandeskapsförgiftning. Enligt Khaing *et al* behövs dock fler högkvalitativa RCT-studier för att bekräfta sambandet. Sammanfattningsvis kan kosttillskott med D-vitamin ha positiv effekt på havandeskapsförgiftning men i nuläget saknas starka evidens.

Samband mellan D-vitaminstatus och risk för graviditetsdiabetes

Lu *et al* undersökte D-vitaminstatus i relation till graviditetsdiabetes i en metaanalys där 20 observationsstudier med sammanlagt över 16,000 deltagare inkluderades (Lu *et al.*, 2016). Låga nivåer av D-vitamin i blodet (definierat som <50 eller <75 nmol/L i de olika studierna) var förknippat med högre risk för graviditetsdiabetes. Studierna som ingick i denna översikt var mycket olika sinsemellan. Det visade sig att sambandet var beroende av land (studier från både höginkomstländer och låginkomstländer inkluderades), studiedesign, analysmetod för D-vitamin, studiestorlek, ålder, statistisk modell och studiekvalitet. Författarna kunde inte utesluta publikationsbias. De inkluderade studierna hade inte justerat för faktorer som anses viktiga för risken att utveckla graviditetsdiabetes och som dessutom skulle kunna ha en koppling till D-vitaminstatus, såsom rökning, viktökning under graviditet och socioekonomi. På grund av ovanstående anser vi att det fortfarande saknas evidens för ett samband mellan D-vitaminstatus och graviditetsdiabetes.

Kosttillskott av D-vitamin under graviditet: randomiserade studier

Roth *et al* sammanställde randomiserade studier om kosttillskott med D-vitamin och 11 utfall som berör den gravida kvinnan och 27 som berör barnet (Roth *et al.*, 2017). I sammanställningen gick Roth *et al* igenom 43 studier med sammanlagt över 8000 deltagare. De kvinnor som fick D-vitamintillskott födde barn med högre födelsevikt och lägre risk för SGA, men fynden varierade i olika befolkningsgrupper och var inte robusta i sensitivitetsanalyser. De kvinnor som randomiserades till kosttillskott med D-vitamin hade dock inte minskad risk för graviditetsdiabetes eller havandeskapsförgiftning i någon av studierna jämfört med placebo. Man såg heller ingen effekt på risken att föda för tidigt.

De flesta studier som inkluderades i denna metaanalys var små (i medeltal hade de 133 deltagare) och av dålig kvalitet (endast 8 av 43 studier bedömdes ha låg risk för bias). Studierna var oftast inte designade för att mäta kliniska utfall (utan främst D-vitaminstatus) och data på biverkningar saknades i de flesta. Slutsatserna av Roth *et al* är att det på grund av studiernas brister saknas evidens för att ge rekommendationer om förebyggande supplementering med D-vitamin under graviditeten. Samma slutsats drar WHO (WHO, 2016) som inte rekommenderar att ge förebyggande D-vitamintillskott

under graviditeten baserat bland annat på Cochrane-översikten av De-Regil *et al* (De-Regil *et al.*, 2016). WHO rekommenderar kosttillskott av 5 µg D-vitamin/ dag till gravida kvinnor med konstaterad D-vitaminbrist.

D-vitaminbrist under graviditeten och risk för att föda för tidigt

Qin *et al* utförde en metaanalys av observationsstudier för att undersöka sambandet mellan D-vitaminbrist och risken för att föda för tidigt (Qin *et al.*, 2016). Tio studier med sammanlagt ca 10,000 deltagare inkluderades. Kvinnor med D-vitaminbrist (i den här studien definierat som < 20 ng/mL motsvarande < 50 nmol/L) hade en högre risk att föda för tidigt jämfört med kvinnor med adekvata nivåer. Även kvinnor med låg D-vitaminstatus (<30 ng/mL motsvarande <75 nmol/L) hade ökad risk att föda för tidigt (nio studier). När författarna uteslöt den största studien som bidrog med mest heterogenitet fanns sambandet fortfarande kvar, men var försvagat. Man fann inga tecken på publikationsbias.

Merparten av de studier som sammanfattas i Qin *et al* var amerikanska, men även spanska, australiensiska, kinesiska och kanadensiska studier inkluderades. Studierna var av olika studiedesign med varierande evidensgrad och såväl tidpunkt för blodprovtagning som vilken metod man använt för att mäta vitamin D-status skiljde sig åt. Även definitionen av att föda för tidigt skiljde sig åt mellan studierna. Majoriteten av studierna definierade för tidig förlossning som < 37 graviditetsveckor, men ett par studier använde <35 veckor som gräns. Qin *et al* kvalitetsgraderade de studier de identifierade och de som ansågs vara av för låg kvalitet exkluderades i det initiala skedet.

Trots att översikten av Qin *et al* observerade ett samband mellan den gravida kvinnans nivåer av D-vitamin och risk för att föda för tidigt bedömer vi att de inkluderade studiernas brister medför en sådan osäkerhet att den samlade evidensen är låg.

Status och intag hos gravida och ammande

I Livsmedelsverkets nationella undersökningar är antalet gravida och ammande så få att det inte går att dra slutsatser om intag i dessa grupper utifrån de studierna (Livsmedelsverket, 2012). Enligt Riksmaten 2010-11 var medelintaget av vitamin-D bland kvinnor 18-80 år 6,4 µg per dag och 70 % av samtliga kvinnor hade intag under genomsnittsbehovet (7,5 µg). Omkring 10 % av kvinnorna nådde inte lägsta intag, 2,5 µg, och har därmed en mycket hög sannolikhet för otillräckliga intag. För kvinnor i barnafödande ålder, 18-44 år, var matvanorna generellt sämre än bland äldre kvinnor och D-vitaminintaget var lägre i de yngre åldersgrupperna (Becker *et al.*, 2016). D-vitamin är på grund av de låga intagen ett av de näringsämnen som betraktas som kritiska för befolkningen i Sverige.

En rad studier om D-vitaminstatus och intag bland gravida och ammande kvinnor i Sverige har publicerats under de senaste åren (Tabell 2). Dock är många av studierna små, med begränsad generaliserbarhet och analys av D-vitamin i plasma eller serum har gjorts med en analysmetod som är sämre lämpad för att bestämma absoluta värden på D-vitaminstatus.

Tabell 2. D-vitaminstatus mätt som 25(OH)D och intag av D-vitamin under graviditet och efter förlossning.

Studie	Status mätt under graviditet (vecka)	Status mätt efter förlossning (mån)	Analysmetod av 25(OH)D	Uppskattat intag	Kommentar
Bergström <i>et al</i> , 2014	Ja (12)	Ja (6-12)	CLIA	Nej	Studerade smärta och D-vitaminstatus. Analyserade skillnader mellan svenskfödda och invandrade kvinnor.
Brembeck <i>et al</i> , 2013	Ja (35-37)	Ja (4 och 12)	CLIA	Ja	Majoriteten av studiedeltagarna var ljushyade och hade normalvikt.
Bärebring <i>et al</i> , 2016	Ja (11 och 34)	Nej	LC-MS/MS	Ja	Analyserade skillnader mellan svenskfödda och invandrade kvinnor.
Dahlman <i>et al</i> , 2013	Ja (12)	Ja (6-12)	CLIA	Nej	Studerade bentäthet och D-vitaminstatus. Analyserade skillnader mellan svenskfödda och invandrade kvinnor.
Huseinovic <i>et al</i> , 2016	Nej	Nej	--	Ja	Utvärderade skillnader mellan två typer av mätningar av kostintag. Inkluderade endast kvinnor med övervikt och fetma, efter förlossning.
Kalliokoski <i>et al</i> , 2013	Ja (24)	Fåtal nyförlösta kvinnor	CLIA	Nej	Studerade muskelstyrka och D-vitaminstatus. Analyserade skillnader mellan svenskfödda och somaliska kvinnor.
Karlsson <i>et al</i> , 2015	Ja (11 baslinjestudie)	Nej	CLIA	Ja	Baslinje inför kostintervention. Analyserade skillnader mellan normalviktiga kvinnor och kvinnor med fetma.
Lundqvist <i>et al</i> , 2016	Ja (12, 21 och 35)	Ja (3 och 7)	LC-MS/MS	Ja	Följde status under graviditeten och efter förlossning.
Lundqvist <i>et al</i> , 2014	Nej	Nej	--	Ja	Jämförde kostvanor mellan gravida och icke-gravida kvinnor.

25-hydroxyvitamin D 25(OH)D, Chemiluminescent immunoassay CLIA, Liquid chromatography tandem-mass spectrometry LC-MS/MS.

Status hos gravida

Det är vanligt att mäta serumkoncentration av total 25(OH)D som indikator för D-vitaminstatus i klinik och forskning, även om indikatorn har begränsningar (SACN, 2016). Koncentrationen av 25(OH)D i blodet kan mätas med olika metoder vilket medför svårigheter när man vill jämföra resultat mellan studier. I de studier som vi bedömde som relevanta att ta med i den här sammanställningen användes antingen liquid chromatography tandem-mass spectrometry (LC-MS/MS) eller chemiluminescent immunoassay (CLIA). För att korrekt uppskatta andelen med till exempel låg D-vitaminstatus (<50 nmol/L 25(OH)D) anses den bästa metoden idag vara LC-MS/MS som ger värden för 25(OH)D₂ och 25(OH)D₃ (SACN, 2016). Metoder som är baserade på detektion av antikroppar, som till exempel CLIA, anses vara mindre tillförlitliga när det gäller att bedöma absolut status av D-vitamin (SACN, 2016). CLIA-metoden underskattar ofta de totala 25(OH)D-nivåerna vilket innebär att andelen med brist eller låga nivåer överskattas. I den här bedömningen av 25(OH)D-status har vi valt att lägga större vikt vid de studier som använt LC-MS/MS. Dessa studier presenteras i Tabell 3. För att jämföra grupper inom en studie, till exempel personer med övervikt jämfört med normalviktiga eller personer födda i olika länder, har val av metod mindre betydelse. Bedömningen av D-vitaminstatus kompliceras ytterligare av att olika gränser används för att kategorisera D-vitaminbrist, till exempel används både < 25nmol/L och < 30 nmol/L i de studier som diskuteras nedan.

Status mätt med LC-MS/MS

Den hittills största studien där man mätt D-vitaminstatus hos svenska gravida kvinnor heter GraviD (n=1985). Studiedeltagarna rekryterades under hösten 2013 och våren 2014 via mödrahälsovårdsbesök i Göteborg, Södra Älvsborg och Södra Bohuslän (Bärebring *et al.*, 2016). Då de allra flesta kvinnor i Sverige besöker mödrahälsovården är det en bra bas för rekrytering som liknar populationen i stort. Omkring 33 % av de tillfrågade kvinnorna deltog i GraviD. Ålder, utbildningsnivå, andel födda utomlands och andel överviktiga stämde överens med genomsnittet av de som besöker mödrahälsovården. Generaliserbarheten till gravida i Sverige bör därför vara god. Av de kvinnor som analyserades i studien hade 10 % brist (<30 nmol/L). Dessa resultat (Tabell 3) visar på högre D-vitaminstatus bland svenska gravida än i tidigare studier, som använt andra analysmetoder (Brembeck *et al.*, 2013, Bergström *et al.*, 2014) Riskfaktorer för brist inkluderade att vara född utanför Norden, att inte exponera huden i solsken, att inte ta D-vitamintillskott, ett lägre D-vitaminintag från maten samt lägre ålder. Bland kvinnor födda i norra Europa var förekomsten av brist endast 2 %. Motsvarande andel var 51 % för kvinnor födda i Afrika och 49 % för kvinnor födda i Asien. Författarna drog därför slutsatsen att D-vitaminbrist bland gravida kvinnor var ovanligt hos de som var födda i norra Europa, men vanligt hos kvinnor födda i Afrika (n=200) eller Asien (n=120).

Lundqvist *et al* följde 184 kvinnor i Umeå under graviditet och till och med sju månader efter förlossning vid sammanlagt fem provtillfällen (Lundqvist *et al.*, 2016). Över 93 % av deltagarna var födda i Sverige. Omkring en tredjedel hade 25(OH)D-koncentrationer <50 nmol/L (Tabell 2), medan 3-5 % hade plasma D-vitamin-nivåer < 25nmol/L beroende på tidpunkt för provtagning. Författarna drar slutsatsen att i synnerhet kvinnor i norra Sverige som väntar barn under vinterhalvåret kan vara en riskgrupp för låg D-vitaminstatus (se Tabell 3).

Årstidsvariation, men också graviditetsvecka, totalt energiintag, intag av D-vitamin från maten samt D-vitamin från kosttillskott under de senaste två veckorna påverkade D-vitaminstatus mätt med LC-MS/MS. Studien av Lundqvist *et al* är unik då den med flera provtagningar följer kvinnor

individuellt. Forskarna såg en ökning av D-vitaminstatus under graviditeten och sambandet påverkades av när på året graviditeten startade (Lundqvist *et al.*, 2016). Även Bärebring *et al* rapporterar förändring i D-vitaminstatus under graviditeten med två mätpunkter per individ och visar att 25(OH)D (justerat för årstid) ökade med antal graviditetsveckor (Bärebring *et al.*, 2016).

Tabell 3. D-vitaminstatus under graviditet. Svenska studier där 25(OH)D analyserats med LC-MS/MS.

Studie	Graviditets-vecka	Koncentration av 25(OH)D i nmol/L (±SD)	Andel med låg status (%)
Bärebring <i>et al</i> , 2016			<50 nmol/L 25(OH)D
	10	64,5 (± 24,5) n=1985	25 (justerat för årstidsvariation)
	33	74,7 (± 34,4) n=1836	
			13 (födda i norra Europa) 82 (födda i Afrika) 69 (födda i Asien)
Lundqvist <i>et al</i> , 2016			≤50 nmol/L 25(OH)D
	12	55,2 (± 17,5) n=183	38
	21	60,2 (± 22,5) n=179	38
	35	64,6 (± 27,3) n=174	33

Status mätt med CLIA

Brembeck *et al* presenterade D-vitaminstatus på 95 gravida, ljushyade och till största delen normalviktiga kvinnor rekryterade via information riktad till gravida kvinnor i Göteborgsområdet och västra Sverige (Brembeck *et al.*, 2013). Förutom en tydlig årstidsvariation (41-85 % hade D-vitaminnivåer < 50 nmol/L beroende på årstid) spelade användning av kosttillskott med D-vitamin samt resor till sydligare breddgrader roll för D-vitaminstatus som mättes med CLIA.

Karlsson *et al* presenterade D-vitaminstatus, mätt med CLIA, på 80 normalviktiga och 25 gravida kvinnor med fetma (Karlsson *et al.*, 2015). Kroppsfettmassa, årstid, användning av kosttillskott med D-vitamin och resor till sydliga breddgrader hade betydelse för D-vitaminstatus i den gruppen. Gravida kvinnor med fetma rapporterade ett högre D-vitaminintag, men hade lägre D-vitaminstatus än de normalviktiga. Resultaten ligger i linje med befolkningen i övrigt där D-vitaminstatus varierar med kroppsmasseindex, BMI (SACN, 2016).

Kalliokoski rapporterar att 72 % av de 123 svenska gravida och nyförlösta kvinnor som deltog i studien hade D-vitaminnivåer ≤ 50 nmol/L mätt med CLIA. Kvinnor som var födda i Somalia hade lägre status än kvinnor födda i Sverige och 35 % hade D-vitaminnivåer <10 nmol/L (Kalliokoski *et al.*, 2013). Även Dahlman *et al* rapporterar stora skillnader i status mellan svenskfödda (n=19) och invandrade (n=41) kvinnor i graviditetsvecka 12, där de invandrade kvinnorna hade betydligt lägre D-vitaminstatus, mätt med CLIA (Dahlman *et al.*, 2013). Bergström *et al* rapporterar att närmare 100 % av de studerade invandrarkvinnorna (n=68) hade D-vitaminnivåer <50 nmol/L i graviditetsvecka 12, medan motsvarande siffra för svenskfödda kvinnor (n=50) var omkring 50 % då status mättes med CLIA-metoden (Bergström *et al.*, 2014).

Intag hos gravida

Intaget av D-vitamin från maten har i svenska studier uppskattats med hjälp av frågeformulär och var omkring 5 µg/dag (Lundqvist *et al.*, 2016), 6 µg/dag (Brembeck *et al.*, 2013) samt 7-8 µg/dag (Karlsson *et al.*, 2015). I studien av Bärebring *et al* var intaget endast 2-3 µg/dag, men då var frågorna om intag begränsade till mjölkprodukter och fet fisk (Bärebring *et al.*, 2016). D-vitaminintaget från maten var förknippat med D-vitaminstatus i några av studierna (Lundqvist *et al.*, 2016, Bärebring *et al.*, 2016), men inte alla (Brembeck *et al.*, 2013, Karlsson *et al.*, 2015). Lundqvist *et al* rapporterar ett intag på omkring 7 µg/dag utan kosttillskott och 10 µg/dag om kosttillskott, som togs av ungefär hälften av deltagarna, räknades med (Lundqvist *et al.*, 2014). Kosttillskott med D-vitamin (ofta i form av multivitamin- och mineraltillskott) togs av omkring 50-60% av deltagarna (Brembeck *et al.*, 2013, Karlsson *et al.*, 2015, Lundqvist *et al.*, 2016). Bärebring *et al* rapporterar att drygt 40 % av deltagarna uppgav att de tog kosttillskott med D-vitamin (Bärebring *et al.*, 2016). Osäkerheten i uppskattningen av intag av vitamin D från maten är stor på grund av de kostundersökningsmetoder som använts och studiernas begränsade storlek. Det är inte heller säkert att studierna är representativa för gravida i hela Sverige.

Status efter förlossningen

Efter förlossningen kunde 81 av kvinnorna i Brembecks studie följas upp och deras D-vitaminstatus ändrades inte under första året efter förlossning (Brembeck *et al.*, 2016). Status påverkades inte av om kvinnan ammade eller inte. Över 90 % ammade två veckor efter förlossningen och medianen för helamning var fem månader (Brembeck *et al.*, 2016). Faktorer som påverkade D-vitaminstatus efter förlossningen var användning av kosttillskott med D-vitamin, användning av p-piller med östrogen samt årstid vid provtagningstillfället (Brembeck *et al.*, 2016). Kvinnor som använde p-piller med östrogen hade högre nivåer av D-vitamin i blodet, men då endast fyra kvinnor i studien använde sådana preventivmedel är resultaten mycket osäkra.

I Lundkvists studie tog forskarna prov på 184 kvinnor vid två tillfällen efter förlossningen. De frågade inte efter amningsvanor; därför går inte att dra några slutsatser om D-vitaminstatus varierade med förekomst av amning eller amningens längd (Lundqvist *et al.*, 2016). Studien av Lundkvist *et al* är den enda som använt LC-MS/MS-metoden för att mäta 25(OH)D-koncentrationen efter förlossningen. De fann koncentrationer på i genomsnitt 54,2 (±16,4) nmol/L vid 3 månader och 53,5 (±16,6) nmol/L vid 7 månader efter förlossningen.

Dahlman *et al* fann att D-vitaminstatus skiljde sig betydligt med avseende på födelseort även 6-12 månader efter förlossningen. De 41 kvinnor som invandrat till Sverige hade lägre D-vitaminstatus än de 19 som var födda i Sverige (Dahlman *et al.*, 2013). Vid provtagning ammade ungefär hälften av kvinnorna. Även Bergström *et al* såg att skillnader mellan invandrade och svenska kvinnor kvarstod vid provtagning 6-12 månader efter förlossningen (Bergström *et al.*, 2014). De frågade inte om amning i denna studie.

Intag efter förlossningen

Brembeck *et al* rapporterar D-vitaminintag på cirka 7 µg/dag 4 månader efter förlossningen och 6 µg/dag 1 år efter förlossningen (Brembeck *et al.*, 2016). Huseinovic *et al* rapporterar intag bland kvinnor med fetma och fann att medianen var 4,5 µg/dag för ammande kvinnor (n=92) och 5,2 µg/dag för kvinnor som inte ammade (n=18) (Huseinovic *et al.*, 2016). Andelen som använde kosttillskott med D-vitamin var 31 % vid 4 månader och 18 % vid 12 månader enligt Brembeck *et al* (Brembeck *et al.*, 2016). I studien av Lundqvist *et al.*, tog 52 % D-vitamintillskott vid 3 månader efter förlossningen (Lundqvist *et al.*, 2016).

Risker förknippade med höga intag

Tolerable upper intake level (UL) är den dos en individ dagligen ska kunna inta under sin livstid utan risk för hälsoskadliga effekter. Eftersom hyperkalcemi anses vara den huvudsakliga kritiska effekten till följd av höga intag av D-vitamin har detta tillstånd valts som utgångspunkt för UL. SACN slår fast att det inte finns data på andra risker för gravida och ammande (SACN, 2016) och föreslår därför, precis som Efsa (EFSA, 2016) och IOM (IOM, 2011), samma UL för gravida och ammande som för övriga vuxna, det vill säga 100 µg/dag (4000 IU).

Efsas underlag för att sätta samma UL för gravida och ammande som för övriga vuxna begränsas till två små studier, en RCT på 350 gravida kvinnor som fick kosttillskott med D-vitamin från graviditetsvecka 12-16 och genom hela graviditeten (Hollis *et al.*, 2011) och en RCT på 18 ammande kvinnor som fick vitamin D-tillskott från månad 1-4 efter förlossning (Hollis and Wagner, 2004). Båda studierna använde doser av vitamin D₂ eller D₃ på upp till 100 µg/dag och ingen av studierna rapporterade några biverkningar, varken för mödrarna eller för deras nyfödda barn. Värt att nämna är att i studien av Hollis *et al* (Hollis *et al.*, 2011) randomiserades 502 kvinnor, men endast 350 av dem kunde följas upp genom hela graviditeten och inga försök gjordes för att undersöka graviditetsutfall hos de kvinnor som avbröt studien av andra anledningar än missfall.

Det är i princip omöjligt att överskrida UL för D-vitamin endast genom mat, men i kombination med kosttillskott kan sådana höga intag uppnås. Vi hänvisar till det underlag som Råd- och beredskapsavdelningen tidigare har fått (Diarienummer 2016/01367) när det gäller risk med höga intag av D-vitamin från kosttillskott under graviditeten. Livsmedelsverket konstaterar i den värderingen att underlaget för att dra några definitiva slutsatser angående hur säkert det är med kosttillskott av D-vitamin under graviditet är alltför begränsat. Toleransen av höga enstaka doser av D-vitamin är god och SACN och Efsa nämner inte att akuttoxicitet av D₂ eller D₃ skulle vara ett problem vid graviditet eller amning.

Slutsatser

Efsa (EFSA, 2016) och SACN (SACN, 2016) har precis som NNR 2012 gjort bedömningen att D-vitaminstatus och därmed referensvärden för intaget under graviditet och amning inte behöver vara högre än för kvinnor som inte är gravida eller ammar. Vi anser inte att de systematiska litteraturöversikter och metaanalyser från 2016 och 2017 som vi sammanfattar i rapporten ger skäl att ompröva Efsas och SACNs slutsatser. Därför är vår slutsats att Livsmedelsverket i arbetet med att ta fram råd om matvanor till gravida och ammande kan utgå ifrån det referensvärde för D-vitamin som presenteras i NNR 2012 (NNR 2012, 2013).

En tredjedel till en fjärdedel av gravida kvinnor i Sverige har låg D-vitaminstatus (<50 nmol/L) under graviditeten. Studier tyder på att statusen inte ändras under första året efter förlossningen och inte heller skiljer sig mellan ammande och icke-ammande kvinnor, men det underlaget är mycket begränsat. Aktuella data från en stor studie visade att cirka 10 % av gravida hade D-vitaminbrist (<30 nmol/L). Förekomsten av brist var ojämnt fördelad beroende på födelseregion – kvinnor födda i Afrika eller Asien hade betydligt oftare brist än kvinnor födda i norra Europa. Det är i linje med mindre studier av kvinnor som invandrat till Sverige. Eftersom D-vitamin bildas i huden när vi är ute i solen har geografisk variation inom Sverige eventuellt betydelse för status. En del studier visar att D-vitaminstatus ökar under graviditeten, men ökningen påverkas eventuellt av vid vilken årstid graviditeten inleds. Utifrån begränsat underlag verkar det även som om gravida kvinnor med fetma har lägre D-vitaminstatus än kvinnor med normalvikt vid graviditetens början. En viktig slutsats från den här genomgången är att Livsmedelsverket i revideringen av råden till gravida och ammande bör ta hänsyn till att förekomsten av D-vitaminbrist skiljer sig så pass mycket mellan olika befolkningsgrupper, beroende på ursprung.

Bland gravida är det uppskattade intaget av D-vitamin genom maten omkring 5-7 µg per dag, vilket är ungefär detsamma som intaget bland kvinnor generellt enligt Livsmedelsverkets nationella undersökning. Osäkerheten i uppskattningen av D-vitaminintag från maten är dock stor på grund av felkällorna i de kostundersökningsmetoder som använts och att de studier som genomförts är små. Vår slutsats är att de intagsdata som finns för gravida kvinnor i Sverige är i samma storleksordning som för kvinnor generellt.

Flera internationella organisationer är överens om att UL 100 µg/dag kan gälla även under graviditet och amning. Även om bedömningen grundas på ett mycket litet underlag finns det idag inget som pekar på att grupperna gravida och ammande skulle vara särskilt känsliga för höga intag av D-vitamin.

Referenser

- AMEGAH, A. K., KLEVOR, M. K. & WAGNER, C. L. 2017. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*, 12, e0173605.
- BÄREBRING, L., SCHOENMAKERS, I., GLANTZ, A., HULTHEN, L., JAGNER, Å., ELLIS, J., BÄREBRING, M., BULLARBO, M. & AUGUSTIN, H. 2016. Vitamin D Status during Pregnancy in a Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort. *Nutrients*, 8.
- BECKER, W., LINDROOS, A. K., NÄLSEN, C., WARENSJÖ LEMMING, E. & ÖHRVIK, V. 2016. Dietary habits, nutrient intake and biomarkers for folate, vitamin D, iodine and iron status among women of childbearing age in Sweden. *Ups J Med Sci*, 1-5.
- BERGSTRÖM, I., PALMER, M., PERSSON, J. & BLANCK, A. 2014. Observational study of vitamin D levels and pain in pregnant immigrant women living in Sweden. *Gynecol Endocrinol*, 30, 74-7.
- BODNAR, L. M. & SIMHAN, H. N. 2010. Vitamin D may be a link to black-white disparities in adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol Surv*, 65, 273-84.
- BREMBECK, P., WINKVIST, A., BÅÅTH, M., BÄREBRING, L. & AUGUSTIN, H. 2016. Determinants of changes in vitamin D status postpartum in Swedish women. *Br J Nutr*, 115, 422-30.
- BREMBECK, P., WINKVIST, A. & OLAUSSON, H. 2013. Determinants of vitamin D status in pregnant fair-skinned women in Sweden. *Br J Nutr*, 110, 856-64.
- D-A-CH 2015. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Auflage/1. Ausgabe. In: DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG, ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG & SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG (eds.). Bonn, Germany.
- DAHLMAN, I., GERDHEM, P. & BERGSTRÖM, I. 2013. Vitamin D status and bone health in immigrant versus Swedish women during pregnancy and the post-partum period. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 13, 464-9.
- DE-REGIL, L. M., PALACIOS, C., LOMBARDO, L. K. & PENA-ROSAS, J. P. 2016. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008873.
- EFSA (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY) 2016. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*, 14, 4547,145 pp.
- HARVEY, N. C., HOLROYD, C., NTANI, G., JAVAID, K., COOPER, P., MOON, R., COLE, Z., TINATI, T., GODFREY, K., DENNISON, E., BISHOP, N. J., BAIRD, J. & COOPER, C. 2014. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*, 18, 1-190.
- HOLLIS, B. W., JOHNSON, D., HULSEY, T. C., EBELING, M. & WAGNER, C. L. 2011. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*, 26, 2341-57.
- HOLLIS, B. W. & WAGNER, C. L. 2004. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*, 80, 1752S-8S.

HUSEINOVIC, E., WINKVIST, A., BERTZ, F., HELLEBO JOHANSSON, E. & BREKKE, H. K. 2016. Dietary assessment among women with overweight and obesity in early postpartum. *J Hum Nutr Diet*, 29, 411-7.

IOM (INSTITUTE OF MEDICINE) 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.

KALLIOKOSKI, P., BERGQVIST, Y. & LÖFVANDER, M. 2013. Physical performance and 25-hydroxyvitamin D: a cross-sectional study of pregnant Swedish and Somali immigrant women and new mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13, 237.

KARLSSON, T., ANDERSSON, L., HUSSAIN, A., BOSAEUS, M., JANSSON, N., OSMANCEVIC, A., HULTHEN, L., HOLMÄNG, A. & LARSSON, I. 2015. Lower vitamin D status in obese compared with normal-weight women despite higher vitamin D intake in early pregnancy. *Clin Nutr*, 34, 892-8.

KHAING, W., VALLIBHAKARA, S. A., TANTRAKUL, V., VALLIBHAKARA, O., RATTANASIRI, S., MCEVOY, M., ATTIA, J. & THAKKINSTIAN, A. 2017. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 9.

LIVSMEDELSVERKET 2012. Riksmaten vuxna 2010-11. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Uppsala: Livsmedelsverket.

LU, M., XU, Y., LV, L. & ZHANG, M. 2016. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 293, 959-66.

LUNDQVIST, A., JOHANSSON, I., WENNBERG, A., HULTDIN, J., HÖGBERG, U., HAMBERG, K. & SANDSTRÖM, H. 2014. Reported dietary intake in early pregnant compared to non-pregnant women - a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 14, 373.

LUNDQVIST, A., SANDSTRÖM, H., STENLUND, H., JOHANSSON, I. & HULTDIN, J. 2016. Vitamin D Status during Pregnancy: A Longitudinal Study in Swedish Women from Early Pregnancy to Seven Months Postpartum. *PLoS One*, 11, e0150385.

NNR 2012 (NORDIC NUTRITION RECOMMENDATIONS 2012) 2013. *Integrating nutrition and physical activity*, Copenhagen, Nordic Council of Ministers.

QIN, L. L., LU, F. G., YANG, S. H., XU, H. L. & LUO, B. A. 2016. Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 8.

ROTH, D. E., LEUNG, M., MESFIN, E., QAMAR, H., WATTERWORTH, J. & PAPP, E. 2017. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ*, 359, j5237.

SACN (SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE ON NUTRITION) 2016. Vitamin D and Health report.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) 2016. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience.

Syftet med denna rapport är att uppdatera det vetenskapliga underlaget om status av D-vitamin under graviditet och amning och dess eventuella betydelse för graviditetskomplikationer. Underlaget kommer att användas i den pågående översynen av råd om bra matvanor för gravida och ammande.

Livsmedelsverket är Sveriges expert- och centrala kontrollmyndighet på livsmedelsområdet. Vi arbetar för säker mat och bra dricksvatten, att ingen konsument ska bli lurad om vad maten innehåller och för bra matvanor. Det är vårt recept på matglädje..



Uppsala Hamnesplanaden 5, SE-751 26

www.livsmedelsverket.se