

Statusartikel | Klinisk Praksis

Ugeskr Læger 2020;182:V12190684

D-vitamin og relaterede sygdomme hos folk i Grønland

Stig Andersen^{1, 2, 3}, Paneeraq Noahsen^{2, 3, 4}, Inuuteq Fleischer^{1, 2, 5}, Marit Eika Jørgensen^{3, 6}, Michael L. Pedersen^{3, 4} & Gert Mulvad^{3, 4}

1) Arctic Health Research Centre, Aalborg Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Aalborg Universitet, 3) Greenland Institute for Health Research, Ilisimatusarfik, Grønlands Universitet, 4) Dr. Ingrid Sundhedscenter, 5) Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 6) Steno Diabetes Center

Ugeskr Læger 2020;182:V12190684

HOVEDBUDSKABER

- De 18.000 personer af Grønlandsk afstamning i Danmark og integration mellem det danske og det grønlandske sundhedsvæsen understreger betydningen af kendskab til D-vitaminrelaterede sygdomme.
- Grønlandsk kost er rig på D-vitamin, og den arktiske nat og midnatsolen påvirker D-vitaminsniveauet hos folk i Grønland.
- Sygdomsmønster og relationen til D-vitaminsniveau i Grønland ligner det, der ses i Danmark, men hos folk med grønlandsk ophav kan calciummetabolismen have tilpasset sig det arktiske miljø.

D-vitamin spiller en central rolle for calciummetabolisme og knoglestyrke, og proksimal muskelstyrke reduceres markant ved svær D-vitaminmangel [1]. D-vitaminreceptorer er identificeret i en lang række væv, og der er beskrevet associationer mellem niveauet af 25-hydroxy-vitamin-D (25-OHD) i blodet og en længere række sygdomme [2]. En stor opmærksomhed på D-vitamin i såvel faglitteraturen som befolkninger findes også i Arktis [3] og i særdeleshed i Grønland [4].

Kilder til 25-OHD er dels kost, dels endogen produktion afhængigt af hudens lyseksposition [5]. Arktis adskiller sig fra andre områder, hvad angår begge kilder til D-vitamin. Det er en generel opfattelse, at der er mørkt i Grønland. Dette er også sandt for halvdelen af året, mens den anden halvdel til gengæld er beriget med lys med et skarpt skift fra den arktiske nat til »sol i døgndrift«. Ligeledes har ændringer i levemåde betydning for indtaget af lokal marin grønlandsk kost, der er rig på D-vitamin. Dette vækker særlig interesse for D-vitaminsniveauet hos befolkningen i Grønland og for studier af sygdomme, der er afledt deraf.

I denne artikel gives en status på viden om D-vitaminsniveau og relaterede sygdomme hos befolkningen i Grønland.

KILDER TIL D-VITAMIN I GRØNLAND

Kost og D-vitamin

Traditionel grønlandsk kost er i høj grad baseret på marine kostemner, domineret af sæl, hval og fisk [6]. Disse er rige på D-vitamin, hvorfor den lokale kost forventes at være en væsentlig bidragsyder til kroppens 25-OHD-depot.

I en undersøgelse af 91 inuit i Nuuk i alderen 22-61 år med dataindsamling to gange hos de samme personer rapporterede man således om 25-OHD-niveau i plasma hos personer, der indtog mindst ét ugentligt måltid baseret på sæl eller hval, sammenlignet med niveauet hos en gruppe, der indtog et sådant måltid mindre end tre gange om måneden [7]. Forfatterne fandt plasma-25-OHD-niveauer på 53 henholdsvis 32 nmol/l med lavere niveau hos dem, der havde det hyppigste indtag af importerede kostemner (**Tabel 1**). Kost var stadig betydende for plasma-25-OHD-niveau i de justerede analyser [7].

I et studie i Nuuk og Tasiilaq med 535 personer, der var i alderen 50-69 år og blev undersøgt én gang, inddelte man deltagerne i fem kostgrupper baseret på hyppighed af indtaget af syv traditionelle og syv importerede kostemner [8]. Gruppen med det laveste indtag af lokal kost havde et 25-OHD-niveau på 36 nmol/l, hvilket gradvist steg til 68 nmol/l i gruppen med det hyppigste indtag af grønlandsk kost (**Tabel 1**). Kostens betydning for plasma-25-OHD-niveau blev ligeledes bekræftet i en justeret analyse [8].

TABEL 1 / Undersøgelser af D-vitaminstatus hos befolkningen i Grønland evalueret ved måling af plasma-25-hydroxyvitamin D (25-OHD)-niveau.

Reference Udført	Deltagere, n	Alder, år, middel (spændvidde)	Lokalitet i Grønland: breddegrad	Kost	Årstid	25-OHD, nmol/l
[7] 1996-1997	91	41 (29-60)	Nuuk: 64°15'N	Lokal	Sommer	53
					Vinter	41
		36 (22-61)	Nuuk: 64°15'N	Importeret	Sommer	32
					Vinter	29
[8] 1998	535	58 (50-69)	Nuuk: 64°15'N & Tasiilaq: 65°35'N	Lokal kost-andel: < 20% 20-40% 40-60% 60-80% > 80%	Sensommer-efterår	39,6
						53,8
						58,4
						62,3
						64,4
[9] 2001-2002	97	-	Ilulissat: 69°22'N & Saqqaaq: 70°05'N	-	Forår	35,0
					Sommer	43,4
					Efterår	47,0
					Vinter	32,2
					- ^a	38,4
					- ^a	44,9
[10] 1987	330	32	Syd-, Øst-, Vest-, Nordgrønland: 59°98'N, 77°46'N	-	Sommer	55,8
						47,8/44,2
						72,9/68,5
						116,8/73,4
2005-2010	2.877	44 (18-95) (18-29) (30-49) (50-69) (≥ 70)	Syd-, Øst-, Vest-, Nordgrønland: 59°98'N, 77°46'N	-	Årstidskorrigeret	43,4
					Årstidsvariation	33,2-57,1
						29,1/29,4
						34,4/32,6
						49,5/50,0
						49,3/48,6

a) Generel middelværdi for 4 målinger over året.

En undersøgelse af D-vitaminstatus med fire gentagne dataindsamlinger over et år hos 97 personer i alderen 30-49 år i Nordgrønland viste tilsvarende, at indtaget af kost fra lokal fangst var associeret med 25-OHD-niveau i plasma [9]. Gennemsnittet for de enkelte grupper varierede fra 39 nmol/l til 48 nmol/l hos dem med et lavt henholdsvis højt indtag af lokal kost (Tabel 1).

Dette er samstemmende med en analyse af plasma fra 1987 hos 330 personer, der blev genundersøgt efter omkring 20 år, hvor der blev suppleret op til 2.877 personer ved en dataindsamling, der i 2005-2010 dækkede hele Grønland [10]. Målingen af 25-OHD-niveau i plasma fra 1987 viste et overordnet niveau på 56 nmol/l med det laveste niveau hos de yngste og gradvist stigende med alderen [10]. Det overordnede niveau var lavere ved undersøgelsen i 2005-2010, og alderstendensen var den samme (Tabel 1). Det faldende plasma-25-OHD-niveau med lavere alder når ned på niveauer, der kan give anledning til bekymring for de yngre i Grønland.

Således tegnes der et billede af, at indtaget af lokal fangst i Grønland har stor betydning for D-vitaminstatus i befolkningen, og at de igangværende ændringer i kostvaner med aftagende indtag

af lokale kostemner er efterfulgt af et reduceret D-vitaminsniveau hos især yngre personer.

Lys og D-vitamin

Når huden udsættes for kortbølget UV (UVB)-lys (290-315 nm) dannes der D3-vitamin ud fra 7-dehydrocholesterol, hvorfor UVB-lys er en væsentlig faktor i kroppens egenproduktion af 25-OHD. En række faktorer påvirker eksponeringen for UVB-lys hos folk i det arktiske område. Den manglende direkte sol nord for polarcirklen i den arktiske nat og solens lave højde på himlen, når den er stået op, reducerer indfaldet af lys. Således har sammenligning af resultater fra forskellige studier vist, at plasma-25-OHD-niveauet aftager med højere breddegrader hos kaukasider [11]. Imidlertid spiller også hudens pigmentering, temperatur og dermed påklædning en rolle for effekten af UVB-eksponering [3-5]. Udtynding af ozonlaget er mest udtalt over polerne, hvilket bidrager til en øget intensitet af UVB-lys [12]. Dertil tilbringer fangere i Grønland i foråret og sommeren periodevis hele døgnet udendørs [9], hvor lyset intensiveres af refleksion fra sne, is og hav. Det øger risikoen for at blive sneblind, og traditionelle solbriller var almindelige i Arktis (Figur 1). Nettoresultatet af disse faktorer har vakt nysgerrighed og er inkluderet i flere undersøgelser i Grønland.

FIGUR 1 / En traditionel arktisk solbrille lavet af drivtømmer.



I studiet af Rejnmark et al [7] er der foretaget prøvetagning sommer og vinter hos de samme 56 personer i Nuuk i Vestgrønland (64°15'N), og de fandt en sæsonforskel i plasma-25-OHD-niveau på 20% for personer, der havde det højere indtag af grønlandsk kost, og 10% for dem, der havde det lavere indtag. Betydningen af sæson blev fastholdt efter justering for kost [7].

Solekspositionens indflydelse på plasma-25-OHD-niveau blev undersøgt ved indsamling af

blodprøver og kostdata fire gange med tre måneders interval over et år hos de samme personer i Nordgrønland omkring 70°N [9]. Her deltog 64 personer alle fire gange, og deres plasma-25-OHD-niveau steg gradvist over foråret og sommeren fra 35 nmol/l til 47 nmol/l i efteråret.

Sæsonvariationen var 28% for den samlede gruppe og højest (49%) for dem, der havde det laveste indtag af grønlandsk kost [9]. Dette er foreneligt med, at lokal, grønlandsk kost udjævner sæsonforskelle i D-vitaminsniveau, der er baseret på soleksposition og tiltagende udtalt på nordligere breddegrader.

Sæsonforskelle er også rapporteret i justerede middelværdier af plasma-25-OHD-niveau målt over året hos 2.482 af de 2.877 personer, der var inkluderet i det seneste studie [10]. Studiet var baseret på enkeltmålinger justeret for alder, køn og kost og beskrev en sæsonvariation på 42% med stigning fra 33 nmol/l til de højeste værdier i efteråret på 57 nmol/l (Tabel 1). Det er interessant, at forfatterne fandt en begrænset effekt af geografi i dette studie, der strækker sig over 17047° breddegrader, hvilket svarer til 1.978 km fra den sydligste til den nordligste beboelse for de personer, der var inkluderet. Det kunne tolkes således, at den lavere soleksposition i vinterperioden i Nordgrønland kompenseres i sommerperioden, hvorved den samlede soleksposition over året udjævnes, og relationen til breddegrad reduceres i det arktiske område.

I forskellige design og med dataindsamling over tid og i flere områder i Grønland er endogenproduktion af 25-OHD i plasma således sandsynliggjort hos befolkningen i Grønland.

BETYDNING AF D-VITAMIN I GRØNLAND

En række sygdomme tiltager i frekvens med stigende breddegrad [5, 11], og D-vitamin har været fremhævet som en mulig bidragsyder. Dette skærper interessen for at belyse emnet i en arktisk befolkning, der er karakteriseret ved et selvstændigt sygdomsmønster.

Tuberkulose

Infektion med *Mycobacterium tuberculosis* (TB) er stadig hyppig i Grønland med ca. 100 nye tilfælde pr. 100.000 indbyggere årligt. Bakterien lejr sig intracellulært og udviser en præference for makrofager. D-vitamin fremmer differentiering fra monocytter til makrofager, øger disses fagocytoseaktivitet, øger aktiviteten af lysosomale enzymer i makrofager og fremmer det immunologiske respons på TB in vitro [13]. I Grønland fandt man i et case-kontrol-studie med 72 cases og 72 kontrolpersoner, der var matchede på alder, køn og geografi, en markant øget risiko for TB ved plasma-25-OHD-niveau under 70 eller over 140 nmol/l [14]. Dette er relevant for befolkningen i Grønland, men konklusionen adskiller sig dog fra konklusionen i 12 randomiserede interventionsstudier, hvor man inkluderede 2.140 personer. I disse studier fandt man ikke effekt af D-vitamintilskud på tid til smittefrihed eller død [2]. I det grønlandske studie havde ingen D-vitaminmangel (plasma 25-OHD-niveau < 25 nmol/l). Ni i casegruppen og én i kontrolgruppen havde insufficiens (25-50 nmol/l), og resten havde sufficient 25-OHD-niveau [14]. Forskelle i D-vitaminreceptor hos folk i Grønland kan spille en rolle [15], og forfatternes vurdering er, at 29% af

tb-tilfældene i Grønland kan relateres til 25-OHD-niveau, og om det kunne være et mål for forebyggelse [14] bør således afprøves i et blindet studiedesign.

Inflammation bedømt ved højsensitivt C-reaktivt protein

D-vitamin påvirker det inflammatoriske system [16] og en række inflammatoriske tilstande er i epidemiologiske studier associeret med plasma-25-OHD-niveau, hvilket har givet næring til teorier om, at der er en sammenhæng mellem D-vitamin og subklinisk inflammation. Schæbel et al undersøgte 529 personer fra Øst- og Vestgrønland. De fandt et overvejende sufficent D-vitaminniveau og ingen sammenhæng imellem plasma 25-OHD-niveau og højsensitivt C-reaktivt protein-niveau [17]. Dette er i overensstemmelse med resultaterne af 12 studier af D-vitamintilskud til 1.808 personer [2].

Arteriosklerose

Subklinisk inflammation har været associeret med arteriosklerose, og lavt D-vitaminniveau har været foreslået som bidragsyder til begge. Således fik en undergruppe på 756 personer fra Inuit Health in Transition Study foretaget en ultralydskanning af arteria carotis med måling af mediainmatykkelse og taget blodprøve til måling af plasma-25-OHD-niveau [18]. Der blev fundet arteriosklerose hos 20%, og der var ingen sikker association med plasma-25-OHD-niveau. Dette stemmer overens med en manglende effekt på arteriel elasticitet af D-vitaminsubstitution i 16 blindede interventionsstudier med 1.177 personer [2].

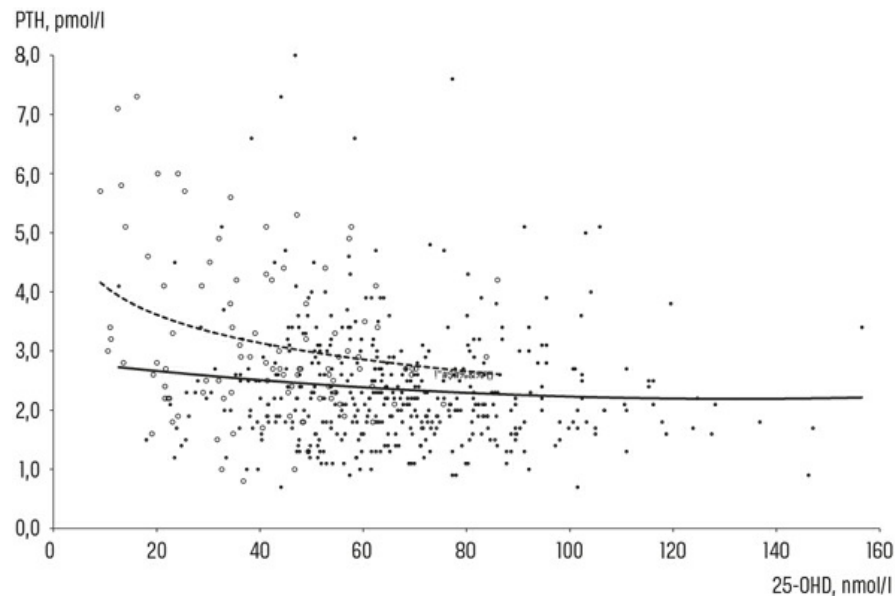
Insulinresistens og type 2-diabetes

Resultaterne af Inuit Health in Transition Study er interessante, idet de adskiller sig fra resultaterne af andre studier af diabeteskomponenter og D-vitamin. I studiet var der en positiv association mellem plasma-25-OHD-niveau, faste- og totimersblodglukoseniveau, glykeret hæmoglobin (HbA1c)-niveau samt aftagende betacellefunktion [19]. Omvendt interventionsstudier ikke har vist effekt på fastebloodsukker, insulin- eller HbA1c-niveau [2] pirres en nysgerrighed af fundene fra Grønland i lyset af den genetiske tilpasning til grønlandsk kost og miljø [20, 21].

Calciumregulerende hormoner

Kalkomsætning er under stram kontrol af kraftige hormonelle mekanismer, hvorfor det er interessant, at man i tre undersøgelser af plasma-25-OHD-niveauet hos folk i Grønland samstemmende fandt en effekt af etnicitet [7-9]. Dette kan tolkes som en tilpasning til det arktiske miljø og den kalkfattig arktiske kost. Rejnmark et al fandt tillige indflydelse af etnicitet på niveauet af parathyroideahormon (PTH) og 1,25-dihydroxy-D-vitamin [7], og senest er det dokumenteret, at et lavt plasma-25-OHD-niveau er associeret med stigning i PTH hos kaukasider i Grønland, men ikke hos personer af grønlandsk afstamning (**Figur 2**) [22]. Ligeledes adskiller de to grupper sig ved, at der er en forskel imellem folkeslag i associationen mellem fedme og plasma-25-OHD-niveau [4].

FIGUR 2 / Relationen mellem niveauet af plasma-25-hydroxy-D-vitamin-koncentration (25-OHD) og parathyroideahormonkoncentration (PTH) for dels kaukasider (åbne prikker; stiplede linje) og oprindelige folk (fyldte prikker; optrukket linje). Hver prik repræsenterer en person. Linjerne er tendenslinjer for de to folkeslag bosiddende i Grønland. Data er fra [8].



Knogler

Der ses efterhånden en let D-vitaminmangel i den yngre del af befolkningen i Grønland [10]. I andre befolkninger fører dette til sekundær hyperparatyroidisme med øget knogletab og øget risiko for osteoporose med lavenergifraktur [1, 2, 5]. I Grønland viste måling af knoglemineralindhold (BMD) hos 80 raske personer i Nordgrønland en let forskel personerne imellem [23]. Denne forskel var imidlertid relateret til forskelle i kropsstørrelse og ikke til etnicitet, idet forskellen i BMD mellem kaukasider og inuit forsvandt, når der blev justeret for kropsstørrelse. Dette fund støttes af, at radiologisk verificerede sammenfald i columna forekommer hyppigt blandt personer, der er henvist til røntgen af thorax i Grønland [24], og at risikofaktorer for osteoporotisk brud og association til brud i den ældre befolkning i Grønland ligner de danske forhold [25].

PERSPEKTIV

Der er udført en række undersøgelser af D-vitaminiveau hos befolkningen i Grønland, og disse strækker sig over tid og geografi. Det er interessant, at effekten af den arktiske nat og beklædning kompenseres af midnatssol og lokal kost, der er rig på D-vitamin. Væsentligt er det, at kostændringer har introduceret let D-vitaminmangel hos unge og yngre i Grønland. Imidlertid har undersøgelser af relationen til sygdomsforekomst ikke dokumenteret, at dette er et problem. Der kan foreligge en genetisk tilpasning til de arktiske forhold, men effekten af en sådan tilpasning vil udtyndes med tiltagende genetisk opblanding. Derfor kan man imødesee

helbredseffekter af lavt D-vitamniveau, som må monitoreres hos folk i Grønland.

KORRESPONDANCE: *Stig Andersen*. E-mail: lasa@rn.dk

ANTAGET: 7. april 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. juni 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Vitamin D and Vitamin D-related diseases in Greenland

Stig Andersen, Paneeraq Noahsen, Inuuteq Fleischer, Marit Eika Jørgensen, Michael L Pedersen & Gert Mulvad:

Ugeskr Læger 2020;182:V12190684

Vitamin D has been associated with numerous diseases and is important for bones and muscle strength. The sources of vitamin D are dietary and endogenous. Shifts from the Arctic night to midnight sun influences endogenous production of vitamin D as does dietary transition in Greenland. Seasonal shifts in 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) are 30%. In addition, dietary transition in Greenland has reduced 25-OHD intake to levels of concern in younger individuals. Disease pattern in Greenland mirrors those seen elsewhere, but there are indicators of genetic adaption to Arctic night and diet, which is discussed in this review.

LITTERATUR

1. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:265-81.
2. Autier P, Mullie P, Macacu A et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:986-1004.
3. Sharma S, Barr AB, Macdonald HM et al. Vitamin D deficiency and disease risk among aboriginal Arctic populations. *Nutr Rev* 2011;69:468-78.
4. Andersen S, Jakobsen A, Rex HL et al. Vitamin D status in Greenland – dermal and dietary donations. *Int J Circumpolar Health* 2013;5:72.
5. Holick MB. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
6. Bjerregaard P, Jeppesen C. Inuit dietary patterns in modern Greenland. *Int J Circumpolar Health* 2010;69:13-24.
7. Rejnmark L, Jørgensen ME, Pedersen MB et al. Vitamin D insufficiency in Greenlanders on a westernized fare: ethnic differences in calcitropic hormones between Greenlanders and Danes. *Calcif Tissue Int* 2004;74:255-63.
8. Andersen S, Laurberg P, Hvingel B et al. Vitamin D status in Greenland is influenced by diet and ethnicity: a population-based survey in an Arctic society in transition. *Br J Nutr* 2013;109:928-35.

9. Andersen S, Jakobsen A, Laurberg P. Vitamin D status in North Greenland is influenced by diet and season: indicators of dermal 25-hydroxy vitamin D production north of the Arctic Circle. *Br J Nutr* 2013;110:50-7.
10. Nielsen NO, Jørgensen ME, Friis H et al. Decrease in vitamin D status in the Greenlandic adult population from 1987-2010. *PLoS One* 2014;9:e112949.
11. Hagenau T, Vest R, Gissel TN et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009;20:133-40.
12. Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochem Photobiol* 2006;82:1697-703.
13. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:208-13.
14. Nielsen NO, Skifte T, Andersson M et al. Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case-control study in Greenland. *Br J Nutr* 2010;104:1487-91.
15. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000;355:618-21.
16. D'Ambrosio D, Cipitelli M, Cocciolo MG et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Invest* 1998;101:252-62.
17. Schæbel LK, Bonefeld-Jørgensen EC, Laurberg P et al. Vitamin D-rich marine Inuit diet and markers of inflammation – a population-based survey in Greenland. *J Nutr Sci* 2015;4:e40.
18. Gjødesen CU, Jørgensen ME, Bjerregaard P et al. Associations between vitamin D status and atherosclerosis among Inuit in Greenland. *Atherosclerosis* 2018;268:145-51.
19. Nielsen NO, Bjerregaard P, Rønn PF et al. Associations between vitamin D status and type 2 diabetes measures among Inuit in Greenland may be affected by other factors. *PLoS One* 2016;11:e0152763.
20. Moltke I, Grarup N, Jørgensen ME et al. A common Greenlandic TBC1D4 variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014;512:190-3.
21. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science* 2015;349:1343-7.
22. Andersen S, Noahsen P, Rex KF et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium and parathyroid hormone levels in Native and European populations in Greenland. *Br J Nutr* 2018;119:391-7.
23. Andersen S, Boeskov E, Laurberg P. Ethnic differences in bone mineral density between Inuit and Caucasians in north Greenland are caused by differences in body size. *J Clin Densitom* 2005;8:409-14.
24. Sørensen VN, Wojtek P, Pedersen DS et al. An efficient case finding strategy to diagnose osteoporosis in a developing society with low treatment frequency. *J Endocrinol Invest* 2015;38:841-7.
25. Jakobsen A, Laurberg P, Vestergaard P et al. Clinical risk factors for osteoporosis are common among elderly people in Nuuk, Greenland. *Int J Circumpolar Health* 2013;72:19596.