



## Sambandet mellan D-vitamin och MS

**Ansvarig:** Peter Sundström (20130317), uppdaterat av Peter Sundström (20160407, 20231005)

### **SMSS sammanfattning:**

- Låga D-vitamin nivåer är associerat till ökad risk för MS.
- Låga D-vitamin nivåer är associerat till ökad risk för högre sjukdomsaktivitet vid RRMS.
- Flertalet studier som undersöker effekten av D-vitaminbehandling vid MS är små med kort uppföljningstid. Resultaten är motstridiga och inte konklusiva.
- Tre randomiserade studier med högdos av D-vitamin i kombination med interferon beta eller glatirameracetat var negativa för primärt utfallsmått (NEDA-3, årlig skovfrekvens, respektive andel med skov). I studierna var effekten på MR aktivitet lägre än den som setts i observationsstudier.
- Det vetenskapliga stödet är inte tillräckligt för att rekommendera D-vitaminbehandling vid MS.
- Personer med MS skall undvika D-vitaminbrist och vid substitution bör man sträva efter en nivå kring 100 nmol/L.
- Höga doser av D-vitamin kan ha toxiska effekter på njurar, mag-tarmkanal och ge CNS påverkan.

### **Risk för att insjukna i MS**

Skillnader i MS-förekomst inom och mellan världsdelar har sedan länge misstänkts ha ett samband med solexponering.[1] MS är extremt ovanlig kring ekvatorn, men förekomsten ökar med växande avstånd från ekvatorn. För flertalet människor på jordklotet är vistelse i solen den viktigaste källan till D-vitamin. Andra källor är kost (t ex lax, D-vitamin-berikade mjölkprodukter) eller kosttillskott. Samband har påvisats mellan låga D-vitamin-nivåer och ett stort antal sjukdomar, vilket dock inte innebär att ett orsakssamband behöver finnas. Gränsvärde för normala D-vitamin-nivåer är kontroversiellt.

Experimentella data på försöksdjur tyder på att D-vitamin påverkar immunförsvaret i en anti-inflammatorisk riktning.[2] Flera studier har visat kopplingar mellan MS och gener knutna till D-vitamin.[3] Flera studier där Mendeliansk randomisering använts har givit starkt stöd för att D-vitamin har en kausal roll i sambandet mellan D-vitaminnivåer och risk för MS.[4] D-vitaminnivåer: Studier på friska där biobanksprover lämnade innan sjukdomsdebut använts har visat att låga D-vitaminnivåer är förknippade med ökad risk att utveckla MS.[5, 6]

En prospektiv (enkätdata insamlade innan sjukdomsdebut) studie har visat att kvinnor som tagit D-vitamintillskott hade en signifikant minskad risk att utveckla MS.[7] Intag av D-vitamintillskott minskar risk för barndiabetes, som också är en autoimmun sjukdom; barn som fått tillskott 2000 IE/dag hade 78% minskad risk att utveckla diabetes.[8]

### **Aktivitet av MS-sjukdomen i relation till D-vitaminnivåer**

För MS-patienter och de som haft ett första MS-skov (CIS) finns tydliga samband där lägre D-vitaminnivåer förknippas med högre inflammatorisk sjukdomsaktivitet i form av skov,[9-11] nya/kontrastladdande MR lesioner,[11-13] högre nivåer av neurofilament i likvor,[14] ökad risk att utveckla MS efter CIS,[11, 15] och försämring mätt med EDSS,[11] jämfört de med högre D-vitaminnivåer. Effekten är i storleken 10% minskning av inflammatorisk aktivitet för varje 10 nmol/l högre nivåer av D-vitamin. Ett sådant samband sågs även inom den grupp som hade nivåer över 50 nmol/l.[13] Att dessa samband finns även för CIS-patienter utgör ett argument mot omvänd kausalitet.[11] I en studie undersöktes skovfrekvens i relation till D-vitaminnivå i en grupp MS-patienter före och efter D-vitamintillskott (cirka 3000 IE vitamin D3/dag). Även hos dessa, som p g a D-vitaminsubstitution hade högre D-vitaminnivåer, sågs ett likartat samband med högre risk för skov vid lägre D-vitaminnivåer.[16]

### **Randomiserade studier av D-vitamintillskott:**

Flertalet publicerade randomiserade kontrollerade studier (RCTs) med D-vitamintillskott vid MS har varit små och inkonklusiva.[17] I en studie lottades personer med MS till att under 6 månader få placebo eller en syntetisk D-vitaminanalog. Studien hade som primärt mål att studera effekten på trötthet. Här liksom för skov såg en signifikant minskning i behandlingsgruppen.[18] I en finsk[19] respektive en norsk[20] studie (n=66 respektive 68) såg man ingen effekt på skov (1 respektive 2 års D-vitaminsubstitution). Endast i den finska studien användes MR som effektmått och där sågs en signifikant minskning av kontrastladdande lesioner på MR i behandlingsgruppen.

De idag tre största placebokontrollerade studierna är SOLAR, CHOLINE och VIDAMS.[21-23] I den största studien, SOLAR, jämfördes effekten av 14000 IE D-vitamin per dag mot placebo (tilläts ta 1000 IE per dag) på 229 patienter under 48 veckor. Studien visade 32% minskad risk för nya inflammationer på magnetkamera i den D-vitaminbehandlade gruppen, men ingen

påverkan av skov eller funktionsnedsättning. I CHOLINE gavs 100000 IE varannan vecka (dvs 7100 IE per dag) eller placebo till 129 personer med MS under 96 veckor. Här påvisades såväl minskad risk för skov, minskad risk för nya inflammationer på magnetkamera, och effekt på neurologisk funktionsnedsättning i den andel (n=90) som fullföljde studien. I VIDAMS lottades 172 patienter till behandling med 5000 IE eller 600 IE per dag under 96 veckor. Här sågs ingen effekt avseende någon parameter inklusive på magnetkamera.

Ingen av dessa prövar drivna studier uppnådde primär endpoint och därmed är studierna formellt negativa. Men behandling med D-vitamintillskott visade ändå effekter på sekundära endpoints i SOLAR och CHOLINE. Att alla studiepersoner erhöll behandling med betainterferon eller glatiramacetat kan ha försvårat påvisandet av en effekt av D-vitamintillskott. Studierna blev också pga rekryteringssvårigheter mindre än planerat: SOLAR var planerad pågå i två år och omfatta 350 studiepersoner, likaså var målet i CHOLINE att inkludera 210 personer.

D-vitamindoser i SOLAR och CHOLINE har också kritiserats för att vara ofysiologiskt höga. I VIDAMS hade kontrollgruppen medelvärden av D-vitaminsnivåer i blodet över 75 nmol/l, dvs nivåer som ofta uppnås vid D-vitaminsubstitution i Sverige.

Sammanfattningsvis har randomiserade studier med D-vitamintillskott inte kunnat visa någon säkerställd behandlingseffekt av D-vitamintillskott och därmed inte kunnat bekräfta de starka samband som setts i observationsstudier. Sammantaget finns det ändå stöd för att undvika de låga D-vitaminsnivåer som ibland ses hos personer med MS i Sverige, och erbjuda D-vitamintillskott 1000-4000 IE per dag i syfte att uppnå nivåer kring 100 nmol/l.[24]

## Referenser:

1. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors*. Ann Neurol, 2007. **61**(6): p. 504-13.
2. Smolders, J., et al., *Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review*. J Neuroimmunol, 2008. **194**(1-2): p. 7-17.
3. Sundstrom, P. and J. Salzer, *Vitamin D and multiple sclerosis-from epidemiology to prevention*. Acta Neurol Scand, 2015. **132**(199): p. 56-61.
4. Mokry, L.E., et al., *Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study*. PLoS Med, 2015. **12**(8): p. e1001866.
5. Munger, K.L., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis*. Jama, 2006. **296**(23): p. 2832-8.
6. Salzer, J., et al., *Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis*. Neurology, 2012. **79**(21): p. 2140-5.
7. Munger, K.L., et al., *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis*. Neurology, 2004. **62**(1): p. 60-5.
8. Hypponen, E., et al., *Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study*. Lancet, 2001. **358**(9292): p. 1500-3.
9. Simpson, S., Jr., et al., *Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2010. **68**(2): p. 193-203.
10. Mowry, E.M., et al., *Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2010. **67**(5): p. 618-24.

11. Ascherio, A., et al., *Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression*. JAMA Neurol, 2014. **71**(3): p. 306-14.
12. Mowry, E.M., et al., *Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2012. **72**(2): p. 234-40.
13. Fitzgerald, K.C., et al., *Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b*. JAMA Neurol, 2015. **72**(12): p. 1458-65.
14. Sandberg, L., et al., *Vitamin D and axonal injury in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2015.
15. Banwell, B., et al., *Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study*. Lancet Neurol, 2011. **10**(5): p. 436-45.
16. Pierrot-Deseilligny, C., et al., *Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation*. Ther Adv Neurol Disord, 2012. **5**(4): p. 187-98.
17. Pozuelo-Moyano, B., et al., *A Systematic Review of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials Examining the Clinical Efficacy of Vitamin D in Multiple Sclerosis*. Neuroepidemiology, 2012. **40**(3): p. 147-153.
18. Achiron, A., et al., *Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study*. Mult Scler, 2014.
19. Soilu-Hanninen, M., et al., *A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(5): p. 565-71.
20. Kampman, M.T., et al., *Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial*. Mult Scler, 2012. **18**(8): p. 1144-51.
21. Camu, W., et al., *Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE)*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019. **6**(5).
22. Hupperts, R., et al., *Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon beta-1a*. Neurology, 2019. **93**(20): p. e1906-e1916.
23. Cassard, S.D., et al., *High-dose vitamin D(3) supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised clinical trial*. EClinicalMedicine, 2023. **59**: p. 101957.
24. Smolders, J., et al., *An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis*. CNS Drugs, 2019. **33**(12): p. 1187-1199.