

# Finns det ett samband mellan D-vitaminbrist och trötthet?



Författare:

Simon Åkerblom, ST-läkare i allmänmedicin  
Medpro Clinic Lilla Edet Vårdcentral

Rapport 2024:20

## FoUII-centrum Fyrbodal

**Rapport 2024:20**

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282767>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt  
FoUII-centrum Fyrbodol

**Handledare:**

Johan Granlund, med. dr  
FoU primär och nära vård Fyrbodol

Anna Bergenheim, med. dr  
FoU primär och nära vård Fyrbodol

## **Sammanfattning**

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om det finns ett samband mellan D-vitaminbrist och fatigue. Trötthet är en vanlig sökorsak inom primärvården, och kan ibland kopplas till såväl fysisk som psykisk stress eller bakomliggande sjukdom, men förekommer också utan tydlig orsak. D-vitaminbrist är ett vanligt tillstånd, och det finns uppskattningar som säger att en miljard människor i världen lider av detta. D-vitaminbrist har kopplats till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, diabetes och metabola syndromet och på senare år har också studier visat att D-vitaminsubstitution kan ge förbättring av fatigue. I denna litteraturstudie ingår sex artiklar som undersöker sambandet mellan D-vitaminbrist och fatigue. Artiklarnas resultat pekar åt olika håll, där vissa inte visade något samband mellan D-vitaminbrist och fatigue, medan vissa fann ett samband. Ytterligare forskning i ämnen skulle behövas. Denna litteraturstudie genomfördes inte systematiskt och resultaten ska därför tolkas med försiktighet.

## **Kort populärvetenskaplig sammanfattning**

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om det finns ett samband mellan D-vitaminbrist och trötthet. I denna litteraturstudie sågs ett oklart samband mellan D-vitaminbrist och trötthet, där studierna som ingick pekade åt olika håll. Denna studie genomfördes inte systematiskt och resultaten ska tolkas med försiktighet.

*Nyckelord*

Vitamin D deficiency. Fatigue

# Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	1
Metod .....	1
Resultat .....	2
Diskussion.....	4
Konklusion/slutsats.....	6
Referenser .....	7

# Introduktion

Trötthet, eller fatigue, är en vanlig sökorsak inom primärvården och kan leda till nedsatt livskvalitet och sjukfrånvaro (1, 2). Det är ett ospecifikt symtom som kan förklaras som ökad uttröttbarhet och svårigheter att ta initiativ (3). Fatigue kan i vissa fall förklaras av fysisk eller psykisk stress, eller bakomliggande sjukdom såsom infektioner, autoimmun sjukdom, cancer etc, men förekommer också ofta utan tydlig förklaring (4).

D-vitamin är ett fettlösligt vitamin som är inblandat i mineraliseringen av skelettet. Den största D-vitaminkällan är endogen produktion av 25-OH-vitamin D genom hudens exponering för UVB-strålning, och endast ett fåtal födoämnen såsom fet fisk innehåller större mängder D-vitamin, varför D-vitaminintag genom kosten tros utgöra endast ca 10% av den totala tillförseln (5, 6). D-vitaminbrist är vanligt och det finns uppskattningar som säger att en miljard människor i världen har D-vitaminbrist (7).

D-vitaminbrist har i studier kopplats till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, diabetes och metabola syndromet (8). På senare år har också en del studier visat att D-vitaminsubstitution kan ge förbättring av fatigue (9, 10). Trötthet är ett vanligt symtom inom primärvården och det är viktigt att veta om det finns ett samband mellan detta och D-vitaminbrist, som skulle kunna påverka utredning och behandling då patienter söker för trötthet.

## Syfte

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om det finns ett samband mellan D-vitaminbrist och fatigue.

## Metod

Under januari 2024 påbörjades arbetet med att ta fram en söksträng för att hitta lämpliga artiklar i Pubmed som skulle kunna besvara frågeställningen. Inklusionskriterierna var originalstudier där undersökt population skulle i möjligaste mån motsvara patienter som handläggs inom primärvården, där sambandet mellan D-vitaminbrist och fatigue undersöks, samt artiklar skrivna på engelska. Exklusionkriterier var allvarliga diagnoser där fatigue är ett känt symtom, såsom cancer eller neurologiska sjukdomar. Söksträngen ("Vitamin D Deficiency"[Mesh] AND fatigue) användes, vilket genererade 186 resultat i Pubmed 240126.

Artiklar som inte var skrivna på engelska, reviewartiklar och artiklar som inte var relaterade till frågeställningen exkluderades. Även artiklar med alltför specifika patientkohorter (t.ex. MS-patienter eller palliativa cancerpatienter) exkluderades, för att få ett så brett urval av undersökta patienter som möjligt. 18 artiklar inkluderades för läsning av abstract och vid behov även fulltextartikel. Slutligen accepterades sex artiklar för inklusion i denna litteraturstudie då dessa bedömdes vara mest relevanta för frågeställningen.

## Resultat

I en iransk studie av Masoudi Alavi et al från 2015 (11) studerades 200 slumpmässigt utvalda sjuksköterskor som då arbetade på ett iranskt sjukhus. Man exkluderade sjuksköterskor med kroniska sjukdomar och de som den senaste månaden använt D-vitamintillskott, samt de som arbetat på sjukhuset kortare tid än ett år. Blodprov för mätning av 25-OH-vitamin D togs, och studiedeltagarna fick också fylla i FSS (Fatigue Severity Scale, en skattningsskala som ger 7–63 poäng, där högre poäng betyder värre fatigue), samt skatta fatigue enligt Visuell Analog Skala (VAS) mellan 1–10. Man delade in studiedeltagarna i 4 grupper efter D-vitaminnivå: Extrem brist (<25 nmol/L), brist (25–75 nmol/L), normal (75–250 nmol/L) samt toxisk (>250 nmol/L). 45,5% av studiedeltagarna hade extrem brist, 43,5 % hade brist, 9,5 % normal och 1,5 % toxisk nivå. Man fann en signifikant korrelation mellan lägre D-vitaminnivå och högre skattad fatigue, både enligt FSS ( $R=-0,364$ ) och VAS ( $R=-0,418$ ) ( $p=0,0001$  för båda). Studiedeltagarna med extrem D-vitaminbrist skattade i medelvärde fatigue till 41,9 på FSS och 6,38 på VAS, med de normal D-vitaminnivå i medel skattade 25 på FSS och 3,37 på VAS.

I en saudiarabisk studie av Sadat-Ali et al från 2017 (12) ingick 201 kvinnor som tillfrågades om studiedeltagande i samband med nybesök på en ortopedmottagning. Kvinnor med metabol sjukdom uteslöts. Studiedeltagarna fick fylla i frågeformulär med olika symtom, bland annat fatigue, där alla symtom graderades från 1–9 med stigande svårighetsgrad. Studiedeltagarna delades in i två grupper baserat på fatigueskattning ( $\leq 4$  samt  $\geq 5$ ). Blodprov togs där man mätte 25-OH-vitamin D, kalcium och PTH. Man mätte också vikt och längd. Man definierade D-vitaminnivå som brist vid värden <50 nmol/L, insufficiens 50–75 nmol/L samt normal >75 nmol/L. 49,19 % av studiedeltagarna hade enligt denna definition D-vitaminbrist, 27,27 % insufficiens och 23,5 % normala värden. Man fann en signifikant skillnad i D-vitaminnivå mellan grupperna som skattat fatigue till  $\leq 4$  eller  $\geq 5$  ( $p=0,048$ ), där de med låg D-vitaminnivå i högre utsträckning skattade fatigue till  $\geq 5$ .

I en kanadensisk studie av Jarosz et al från 2017 (13) rekryterades 1116 kvinnor i åldrarna 20–29 år att delta via internetannonser, universitetets tidning samt muntlig reklam i samband med föreläsningar. Gravida samt ammande kvinnor exkluderades från deltagande. Studiedeltagarna lämnade fastande blodprov för 25-OH-vitamin D togs. I formuläret för livsstil och hälsa, som tagit fram specifikt för denna studie, ingick ett antal symtomskattningar rörande PMS-symtom (bland annat fatigue). Symtom skattades i fyra steg: inga, milda, måttliga eller svåra symtom. Man definierade D-vitaminnivå som inadekvat vid värden  $<50\text{nmol/L}$  och adekvat vid värden  $>50\text{nmol/L}$ . Rökare och personer med pågående antidepressiv eller ångestdämpande behandling exkluderades därefter. Det slutliga antalet studiedeltagare var 998. 46 % av studiedeltagarna hade inadekvat nivå av D-vitamin, och 54 % adekvat nivå. Man fann en ökad frekvens av måttlig eller svår fatigue i gruppen med inadekvat D-vitaminnivå (justerad oddsratio 1,57, justerat  $p=0,03$ ). Efter justering för multipla jämförelser fanns det dock ingen signifikant skillnad mellan D-vitaminnivå och skattad fatigue.

I en grekisk studie Bouloukaki et al från 2022 (14) tillfrågades patienter över 18 år som besökte en allmänläkarmottagning om deltagande. Man exkluderade patienter med osteoporos, pågående substitution med kalcium och D-vitamin, sjukdomar eller läkemedelsbehandling som kan påverka D-vitaminmetabolismen, cancer, inflammatoriska sjukdomar, kronisk lever- eller njursvikt, samt gravida och ammande. 389 studiedeltagare inkluderades slutligen i studien. Studiedeltagarna fick fylla i skattningsskalor för bland annat fatigue (FSS) samt lämna fastande blodprov för 25-OH-vitamin D. Man definierade D-vitaminnivån som brist vid värden  $<50\text{nmol/L}$ , insufficiens vid  $50\text{--}75\text{nmol/L}$ , samt normal  $>75\text{nmol/L}$ . 50,4 % av studiedeltagarna hade enligt denna definition D-vitaminbrist, och 49,7 % insufficiens eller normal nivå. Man fann en signifikant skillnad ( $p=0,01$ ) mellan patienter med D-vitaminbrist (FSS medelvärde 24 poäng) och patienter med insufficiens eller normal D-vitamin (FSS medelvärde 20 poäng) gällande fatigue.

I en italiensk studie av Pennisi et al från 2019 (15) rekryterades studiedeltagare med eller utan fatigue från ett centrum för förebyggande av osteoporos. Inklusionskriterierna var ålder  $>65$  år, fatigue sedan minst 4 veckor (för gruppen med fatigue), avsaknad av allvarlig psykiatrisk eller kognitiv problematik, samt förmåga att förstå och fylla i frågeformulär. Exklusionskriterier var kronisk infektionssjukdom, lungsjukdomar, depression, anemi och andra hematologiska åkommor, dehydrering, neurologiska sjukdomar som kan ge fatigue (såsom MS), hjärtsjukdom med lågt performance status, icke välinställd endokrinologisk sjukdom, svår njur- eller leversjukdom (såsom cirros), tumörsjukdom, autoimmun sjukdom, pågående behandling med vissa läkemedel som kan ge fatigue, tidigare behandling med D-vitamin, samt vegansk/vegetarisk kost. 480

studiedeltagare rekryterades, 240 som uppgivit fatigue som symtom och 240 som ej uppgett fatigue som symtom. Studiedeltagarna fick fylla i FSS och fastande blodprov togs för mätning av bland annat 25-OH-vitamin D. Normal nivå av D-vitamin definierades som 75–200 nmol/L. Ingen av de 480 studiedeltagarna hade värden inom detta intervall, utan samtliga hade värden som var lägre än 75 nmol/L. Man fann att gruppen som uppgett fatigue hade signifikant lägre D-vitaminnivå än gruppen som inte uppgett fatigue (medelvärde 25-OH-vitamin D 39,5 respektive 48,1,  $p=0,001$ ), samt att lägre D-vitaminnivå signifikant korrelerade med högre skattad fatigue på FSS ( $R=-0,428$ ,  $p < 0,01$ ).

I en schweizisk studie av Merlo et al från 2015 (16) tillfrågades patienter från 16 allmänläkarmottagningar om att delta, i samband med läkarbesök i andra ärenden. Inklusionskriterier var att mottagningsbesök, oavsett skäl, skedde under september eller mars månad, eller bådadera, samt att blodprov beställdes i samband med besöket. Exklusionskriterier var att inte kunna ge medgivande till att delta i studien, eller att tacka nej till deltagande. Alla patienter som besökte mottagningarna och där blodprov beställdes i samband med besöket tillfrågades om att delta. 1682 patienter studerades. Studiedeltagarna fick lämna ett extra blodprov i tillägg till övriga som beställts vid besöket för mätning av bland annat 25-OH-vitamin D. De fick också genomföra symtomskattning för bland annat fatigue enligt VAS från 0–10. D-vitaminnivå definierades som svår brist vid värden  $<25$  nmol/L, och brist vid värden  $<50$  nmol/L. Man delade upp patienterna i två grupper, en med D-vitamin  $<50$  nmol/L och en med nivå  $>50$  nmol/L. Man fann ingen signifikant skillnad i skattad fatigue mellan grupperna ( $p=0,16$ ). Man såg heller ingen signifikant korrelation mellan D-vitaminnivå och skattad fatigue då korrelationskoefficient räknades ut ( $r=-0,027$ ,  $p=0,28$ ).

## Diskussion

Avseende studiernas resultat relaterat till forskningsfrågan visade studien av Merlo et al ingen signifikant korrelation mellan D-vitaminbrist och skattad fatigue (16). I studien av Jarosz et al fanns det en signifikant korrelation, som dock inte kvarstod efter justering för multipla jämförelser (13). I de övriga fyra studierna fann man en signifikant korrelation mellan D-vitaminbrist och fatigue (11, 12, 14, 15). Här kan man dock i åtminstone en studie diskutera om denna korrelation är kliniskt såväl som statistiskt signifikant. I den grekiska studien av Bouloukaki et al (14) skattade de med D-vitaminbrist fatigue till i medel 24 poäng på FSS, medan de med insufficiens eller normal nivå (sammanslagna till en grupp vid analys, alltså alla med D-vitamin  $>50$  nmol/L) skattade fatigue till 20 poäng i medel, vilket var en statistiskt signifikant skillnad. Dock räknas normalt

poäng på FSS >36 poäng som tydande på kliniskt relevant fatigue (17). Det är därför tveksamt om denna skillnad mellan grupperna har någon klinisk relevans.

Studierna som ingår i denna litteraturstudie skiljer sig åt på flera punkter. Ett par av studierna (11, 13) har studiedeltagare som inte är patienter inom vården, medan de flesta (12, 14–16) rekryterade sina deltagare i samband med besök inom sjukvården. Av de sistnämnda rekryterades i sin tur deltagare från olika sjukvårdsnivåer, i två studier från primärvården (14, 16) och i två studier från sjukhus (12, 15). Olikheter i population skulle kunna påverka studiernas resultat, till exempel genom att patienter inom sjukvården i större utsträckning kanske lider av fatigue, oavsett orsak, jämfört med befolkningen i stort. Man har också i flera studier exkluderat personer av olika skäl, till exempel de med vissa sjukdomar, varför resultaten kan vara svåra att överföra på en ofiltrerad patientmassa inom primärvården. Studierna har också olika definitioner av normala nivåer av D-vitamin. I fyra av studierna (11, 12, 14, 15) definierades normal nivå av D-vitamin som värden >75 nmol/L, medan man i två studier (13, 16) definierat värden <50 nmol/L som inadekvata/brist och värden >50 nmol/L som adekvata/normala. Skattning av fatigue skedde på olika sätt i studierna. Vissa av studierna använde standardiserade skattningar såsom FSS (14, 15), VAS (16) eller båda (11), medan några studier använde andra skattningar (12, 13). Vid användning av icke validerade skattningsskalor kan tillförlitligheten av resultaten påverkas.

Det var i många av studierna en anmärkningsvärd andel av studiedeltagarna som hade D-vitaminnivåer under normalgränsen. I den italienska studien av Pennisi et al (15) hade till exempel ingen av de 480 deltagarna D-vitaminvärde inom normalintervallet (satt till 75–200 nmol/L i den studien). I studien av Maoudi Alavi et al (11) hade 89 % av studiedeltagarna värden innebärande brist eller extrem brist på D-vitamin. Endast i studien av Jarosz et al (13) hade en majoritet av deltagarna (54 %) en D-vitaminnivå som definierades som adekvat. I denna studie definierade man dock adekvat D-vitaminnivå som >50 nmol/L, man använde alltså en lägre cut-offgräns än de flesta andra studier som hade 75 nmol/L som gränsvärde för normal nivå. Detta skulle kunna innebära att studiepopulationerna skiljer sig åt från en exempelvis en patientpopulation inom primärvården, varför resultaten kan vara svåra att generalisera. Man kan med tanke på hur stor andel av studiepopulationerna som hade subnormala nivåer, fundera över om det finns skäl att revidera de referensintervall som används vid mätning av 25-OH-vitamin D.

I denna litteraturstudie har sambandet mellan D-vitaminnivå och fatigue undersökts. Det är viktigt att poängtera att samband inte nödvändigtvis innebär kausalitet. De ingående studierna har inte tittat på kausalitet

genom att exempelvis behandla personer med fatigue med D-vitaminsubstitution för att se om detta ger symtomminskning.

Denna litteraturstudie har inte genomförts som en systematisk översikt. Det finns en risk att relevanta studier inte har inkluderats och detta är alltså inte att betrakta som en fullständig genomgång av all tillgänglig litteratur gällande D-vitaminbrist och fatigue. De inkluderade studierna har inte granskats enligt en systematisk mall varför bias i dessa studier kan ha funnits utan att upptäckas. Eftersom resultatet av de ingående studierna skiljer sig åt finns det ett behov av ytterligare forskning på området.

## **Konklusion/slutsats**

Studierna som ingått i denna litteraturstudie visar att D-vitaminbrist verkar vara vanligt förekommande i befolkningen. Studierna skiljer sig åt i sina resultat där två inte fann någon signifikant korrelation mellan D-vitaminbrist och fatigue, medan fyra fann en signifikant korrelation, som dock i åtminstone en studie var av kliniskt tveksam signifikans. Sammantaget är det utifrån ingående studier oklart om det föreligger ett samband mellan D-vitaminbrist och fatigue. Ytterligare forskning på området skulle behövas. Denna litteraturstudie genomfördes inte som en systematisk översikt varför försiktighet ska användas vid tolkning av resultaten.

## Referenser

1. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, et al. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA* 1988; 260:929–34.
2. Ricci JA, Chee E, Lorandean AL, et al. Fatigue in the U.S. workforce: prevalence and implications for lost productive work time. *J Occup Environ Med* 2007; 49:1–0.
3. Chaudhuri A, Behan P.O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004, 363, 978–988.
4. Meng H, Hale L, Friedberg F. Prevalence and Predictors of Fatigue among Middle-Aged and Older Adults: Evidence from the Health and Retirement Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010, 58, 2033-2034.
5. Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ.* 2008; 336(7657):1318–9.
6. Nutrition FCf. Expert Report: 25(OH)D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Zurich, Switzerland: Federal Office of Public Health, 2012.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81
8. Izzo M, Carrizzo A, Izzo C, Cappello E, et al. Vitamin D: not just bone metabolism but a key player in cardiovascular diseases. *Life (Basel).* 2021;11(5):452.
9. Knutsen KV, Brekke M, Gjølstad S, et al. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28:166–71.
10. Nowak A, Boesch L, Andres E, et al. Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2016 Dec;95(52):e5353.
11. Masoudi Alavi N, Madani M, Sadat Z, et al. Fatigue and Vitamin D Status in Iranian Female Nurses. *Glob J Health Sci* 2015 Nov 17;8(6):196-202.
12. Sadat-Ali M, Al Essa O, Alani F, et al. Correlation of symptoms to serum vitamin D levels? *Clin Nutr ESPEN* 2018 Apr; 24:31-34.
13. Jarosz A, El-Sohemy A. Association between Vitamin D Status and Premenstrual Symptoms. *J Acad Nutr Diet* 2019 Jan;119(1):115-123.
14. Bouloukaki I, Markakis M, Pateli R, et al. Vitamin D levels in primary care patients: correlations with clinical, seasonal and quality-of-life parameters. *Fam Pract* 2022 Jul 19;39(4):678-684.

15. Pennisi M, Malaguarnera G, Di Bartolo G, et al. Decrease in Serum Vitamin D Level of Older Patients with Fatigue. *Nutrients* 2019 Oct 20;11(10):2531.
16. Merlo C, Trummler M, Essig S, et al. Vitamin D Deficiency in Unselected Patients from Swiss Primary Care: A Cross-Sectional Study in Two Seasons. *PLoS One* 2015 Sep 15;10(9):e0138613.
17. Valko P, Bassetti C, Bloch K, et al. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep* 2018 Nov;31(11):1601-7









FoUII-centrum Fyrbodal  
Vänerparken 15  
462 35 Vänersborg

Hemsida: [www.vgregion.se/fou-fyrbodal](http://www.vgregion.se/fou-fyrbodal)