



## 淺談維生素D缺乏及不足

鄧雯心<sup>1</sup> 宋晏仁<sup>2</sup> 劉瑞瑤<sup>3</sup> 黃信彰<sup>4</sup>



### 前言

維生素D是一種可由人體自行合成的脂溶性維生素，主要參與人體鈣、磷離子的調節，最早是因為探究兒童佝僂病的病因而發現的，由「維生素D缺乏」（vitamin D deficiency）所造成的佝僂病約佔其所有病因的九成，維生素D缺乏也會影響老年人之骨質健康，如：骨質疏鬆及骨折。相較於維生素D缺乏所造成的嚴重疾病，「維生素D不足」（vitamin D insufficiency）則通常不會產生明顯的臨床症狀，然而，依文獻報導，老年人維生素D不足的現象十分普遍。隨著對維生素D愈來愈多的了解，以及全球各先進國家普遍的高齡化，「維生素D不足」是值得討論的議題。本文探討目前對於維生素D不足的定義、釐清由食物中或營養品中補充維生素D的價值以及其對健康的影響。

- 1 台北榮民總醫院家庭醫學部住院醫師
- 2 台北榮民總醫院家庭醫學部住院醫師
- 3 台北榮民總醫院家庭醫學部主治醫師
- 4 台北榮民總醫院家庭醫學部主任、國立陽明大學醫學系教授兼家庭醫學科主任

關鍵字：vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency, bone health, vitamin D supplementation, vitamin D daily requirement

通訊作者：黃信彰

### 維生素D的來源及合成

人體內的維生素D主要來自日光的曝曬，5到10分鐘手腳的曝曬即可獲取約3000 IU(國際單位)的維生素D1。皮膚表皮層的細胞能自行合成維生素D的前驅物7-脫氫膽固醇(7-dehydrocholesterol)；而透過曝曬，日光中的紫外線B(波長290~315 nm)會將7-dehydrocholesterol轉換成維生素D3，並且很快經肝臟、腎臟轉換成具活性的維生素D(1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit D)<sup>[1]</sup>。只有少部分的維生素D來自於食物，包括鮭魚、沙丁魚等魚類、蛋黃、奶、乳酪、奶油、起司等；市面上也有合成的維生素D補充品，主要有兩種：一是由酵母菌的ergosterol經紫外線輻射而製成的維生素D2；另一則是由綿羊油(lanolin)內的7-dehydrocholesterol經紫外線輻射而製成的維生素D3。

進入人體的維生素D首先會經肝臟代謝成25-OH Vit D，再由血液循環至腎臟，經由酵素25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1)作用，而轉變成活性維生素D〔1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit D〕。在腎臟的生成過程受到很多因子的共同調



節，包括：副甲狀腺素、血鈣、血磷，以及骨頭所分泌的纖維母細胞生長因子（fibroblast growth factor, FGF）等。活性維生素D在血液中的濃度較25-OH Vit D為低，但是對維生素D受器的親和度以及生物效用卻較25-OH Vit D為高<sup>[2]</sup>。

飲食攝取的維生素D，每日不超過200 IU。皮膚維生素D的生合成，則隨膚色、緯度、季節、衣著、年齡、防曬劑的使用以及當地氣候狀況而有所差異。目前測量人體維生素D濃度多採測定血清25-OH Vit D濃度，因為此一測量值可反映來自食物攝取、日光照射以及肝臟的貯存轉化等的整體維生素D含量<sup>[3]</sup>。

### 維生素D缺乏

維生素D缺乏（vitamin D deficiency；指血清25-OH Vit D濃度低於10 ng/ml 或25 nmol/L）是一個眾所周知的內科病症，患者表現肌肉無力、骨痛等症狀，並容易發生脆弱性骨折<sup>[2]</sup>，嚴重者會表現出低血鈣或低血磷的症狀、佝僂病及軟骨症，最近也發現維生素D缺乏除了會影響老年人之骨質健康，也會影響其肌力造成孱弱及失能狀況，可直接或間接影響老年人之生活品質。維生素D缺乏在已開發國家已不多見，但相對而言，南亞及中東地區的盛行率比其它國家高<sup>[4]</sup>。可能導致25-OH Vit D濃度低於10 ng/ml的狀況如：低度攝食含維生素D的食物加上極少的

日光曝曬、腸胃吸收不良（如腸躁症）、麩質過敏症、胃部手術、膽道疾病、抗癲癇藥物（如phenobarbital, phenytoin）及長期使用類固醇等<sup>[5]</sup>。

### 界定維生素D不足

一般來說，目前維生素D不足的定義為血清25-OH Vit D濃度介於10 ~ 30 ng/ml，但是以此種方法來定義仍有許多困難。首先，目前國際上許多參考檢驗室將25-OH Vit D的正常值提高為30 ng/ml；其次，測量25-OH Vit D的方法也有很多種，包括放射免疫法、酵素連結法，以及液相層析加質譜儀測定法等，而各種測定法之精度與準度差異頗大<sup>[6]</sup>。另外，血清25-(OH) Vit D的濃度會隨季節、日曬時間及食物的攝取而波動；例如，在高緯度地區，從夏末到深冬，血清25-OH Vit D濃度可下降達20%，到了夏天，只要全身日曬30分鐘，維生素D濃度即迅速回升。經常性的日曬，也會增加血清25-OH Vit D的濃度。不同膚色的人種也有差異，深膚色人種（如黑人）的血清25-OH Vit D濃度一般均較淺膚色人種較低，即使是膚色較淡的人種（如白人），其血清25-OH Vit D濃度也隨環境、荷爾蒙、遺傳，以及營養狀況而不同，例如，身體質量指數（BMI）與25-OH Vit D濃度呈負相關，肥胖者的平均血清25-OH Vit D濃度約在10~20 ng/mL之間，此一差異或許與肥胖者普遍較少運動及日光曝曬有關<sup>[5]</sup>。



由上述情況可知，定義維生素D不足的難處在於界定血清25-OH Vit D濃度的正常值。世界衛生組織在2003年將血清25-OH Vit D濃度低於10 ng/ml定義為維生素D缺乏，低於20 ng/ml為不足<sup>[7]</sup>。然而，近年來許多實驗室將血清25-OH Vit D濃度的正常值調整為30~76 ng/ml。若依此標準，全人口維生素D不足的盛行率預計將大幅升高，可達50 - 80%<sup>[8]</sup>。美國國家營養調查2005及2006年的報告指出，許多年齡層的25-OH Vit D平均濃度為24 ng/ml，依據WHO標準仍為正常，但若以最近修正的參考值而言，則是維生素D不足<sup>[9]</sup>。

那麼，是否應將血清25-OH Vit D濃度的正常值下限定為30 ng/ml呢？有兩個研究證據支持此一標準：（1）副甲狀腺素（PTH）濃度在25-OH Vit D血清濃度低於30 ng/ml開始上升<sup>[10]</sup>；（2）25-OH Vit D血清濃度達到30 ng/ml時才會活化鈣質吸收<sup>[11]</sup>。當然，也有反對的證據。首先，研究發現PTH與25-OH Vit D並非線性相關<sup>[10]</sup>；PTH的濃度在25-OH Vit D介於20到30 ng/ml時變異極大，並無一確定之25-OH Vit D閾值可預測PTH的上升。此外，雖然同位素分析法可準確測量鈣質吸收，但是誘發鈣質吸收的25-OH Vit D臨界濃度目前仍無法確定。一般相信，最高的鈣質吸收發生於25-OH Vit D濃度介於20到30 ng/ml時。

### 維生素D與骨質健康

維生素D對於骨骼鈣化非常重要。許多觀察型研究發現，低維生素D濃度與骨折發生率相關。過去關於維他命D不足的研究，大多以骨骼健康的預後（bone health outcomes）為指標。

從骨質疏鬆症的角度來看，維生素D及鈣一直是預防的第一步。許多研究發現過低的25-OH Vit D會造成過多PTH的分泌，進而造成骨質過度流失。2004年美國一份大型的全人口研究(NHANES-III)，蒐集13,432人的資料，顯示血中25-OH Vit D的濃度和骨質密度有正相關性，而2009年美國醫療照護研究及品質機構(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)發表的系統性回顧中，則指出機構化老人跌倒的風險和血中25-OH Vit D的濃度成反比，當然也有一些針對不同族群的研究沒有發現顯著的相關性。

在維生素D的補給品方面，大部分隨機對照試驗所使用的營養補充品皆同時含有維生素D和鈣的成分，因此很難將維生素D的效用獨立出來。2007年由Tang與Eslick等人所做的meta analysis蒐集29個臨床試驗，最後結論建議每天1200mg的鈣及至少800 IU的維生素D可以降低骨折的機率，並且有稍微增加骨質密度的作用。2009年一篇考克蘭中心的綜合分析(Cochrane meta-analysis)蒐集了10篇探討維生素D及8篇探討維生素D加鈣的研究，結果發現在維生素D和鈣質同時給予的情況下，可顯著下降老年



人的骨折風險<sup>[12]</sup>。

究竟多少濃度以下的25-OH Vit D和骨折風險有相關性呢？以男性而言，大部份研究顯示16~20 ng/ml以下的濃度和較高的髖骨骨折率相關，而一些針對老年女性的研究，則指出最不容易發生骨折的血中25-OH Vit D濃度應該在24~26 ng/ml之間。美國Institute of Medicine的報告認為血清25-OH Vit D濃度在20 ng/mL（50 nmol/L）以上時，有助於跌倒及骨折的預防<sup>[13]</sup>。美國內分泌醫學會（Endocrine Society）及國際骨質疏鬆症基金會（International Osteoporosis Foundations, IOF）的專家則認為老年人至少要達到30 ng/mL才能有效降低跌倒風險<sup>[14,15]</sup>。

### 維生素D與其他健康議題

近幾年，維生素D愈來愈被重視，除了本身在骨骼上的好處以外，在代謝疾病、癌症或是免疫系統疾病皆有人研究。動脈硬化、糖尿病和心臟病的風險也時常被討論。去年更有多篇systemic review/meta-analysis分析維生素D及腦血管疾病、維生素D及失智和認知功能的關係、及維生素D對懷孕婦女和胎兒的健康影響。然而，血清25-OH Vit D濃度需達到多少才能預防相關慢性病或促進健康至今仍無定論。

### 維生素D的參考建議攝取量

目前國際上的維生素D建議量多以維生素D3（cholecalciferol）為計量標準，即1  $\mu\text{g}$  = 40 IU。美國Institute of Medicine於2011年針對美國人（在盡量避免陽光曝曬以降低罹癌風險的情況下），訂定維生素D的每日營養素建議攝取量（Recommended Dietary Allowances, RDA），1歲至70歲者（包含孕婦及哺乳者）為600 IU，大於70歲者為800 IU<sup>[13]</sup>。

我國行政院衛生署食品藥物管理局於2012年修訂的「國人膳食營養素參考攝取量（Dietary Reference Intakes, DRIs）及其說明--第七版」建議：1歲以下及51歲以上的國人，每人每天的維生素D足夠攝取量（adequate intake, AI）為400 IU，大於1歲至50歲的國人，則為每人每天200 IU，孕期及哺乳期婦女則應每日再多加200 IU以達到足夠攝取量。為避免過量攝取的害處，如：高血鈣、異常口渴、厭食、嗜睡、腹瀉、頻尿等，以及鈣在血管壁、肝臟、肺部、腎臟、胃中的異常沈澱，出現關節疼痛等，衛生署亦定義上限攝取量（Tolerable Upper Intake Levels, UL）為：1歲以下者每日1000 IU，大於1歲者每日2000 IU<sup>[16]</sup>。

### 結語

維生素D在骨質健康及鈣質衡定上扮演重要的角色，近年來更有許多研究發現其在代謝疾病、癌症或是免疫系統疾病的可能好處，可想而知，維生素D不足的定義與補充漸漸受到重視。



依據世界衛生組織在2003年的定義，血清25-OH Vit D濃度低於20 ng/ml為維生素D不足。大部份專家學者也認同血清25-OH Vit D濃度低於20 ng/ml以下時，對保持骨質健康是不夠的。對一般民眾而言，平時應注重適度的日曬（白人及膚色淡的人每天10:00-15:00時，日曬10-15分鐘，膚色深的人時間可加長）及營養，而高風險族群（如老人、骨質疏鬆者、消化吸收系統不良者，以及肝腎功能異常者）則可進一步考慮攝食維生素D補充品，惟需注意不應過量。

### 參考資料

1. Szulc P, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD: Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:496-503.
2. Sharkey JR, Giuliani C, Haines PS, Branch LG, Busby-Whitehead J, Zohoori N: Summary measure of dietary musculoskeletal nutrient (calcium, vitamin D, magnesium, and phosphorus) intakes is associated with lower-extremity physical performance in homebound elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:847-56.
3. IOM report on calcium and vitamin D. Washington, DC: Institute of Medicine, 2010. <http://www.iom.edu/vitaminD>. Accessed March 29, 2013.
4. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP et al: Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20:1807-20.
5. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
6. Binkley N, Krueger D, Lensmeyer G: 25-hydroxyvitamin D measurement, 2009: a review for clinicians. *J Clin Densitom* 2009; 12:417-27.
7. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization, 2003.
8. Holick MF, Siris ES, Binkley N et al: Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3215-24.
9. National Health and Nutrition Examination Survey. What we eat in America, 2005-2006. <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/fsrg>. Accessed March 29, 2013.
10. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G: Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 294:2336-41.
11. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M et al.: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7:439-43.
12. Rosen CJ: Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364:248-54.
13. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB: 5. Dietary Reference Intakes for Adequacy: Calcium and Vitamin D. In: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56056/>. Accessed March 29, 2013.
14. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al.: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21:1151-54.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
16. 行政院衛生署食品藥物消費者知識服務網。國人膳食營養素參考攝取量(DRIs)查詢。2013年3月29日。<http://consumer.fda.gov.tw/Files/doc/國人營養素參考攝取量.pdf>.