****

**Indhold:**

Side 1: Indhold

Side 2: Indledning

Side 4: Metode

Side 5: Resultater

Side 7: Diskussion

Side 11: Konklusion/perspektivering

Side 12: Referencer

**Indledning:**

I de senere år har der både i pressen og blandt fagpersoner været stor fokus på danskernes D-vitamin niveau. Også i almen praksis er der fokus på dette, og måling af plasma D-vitamin foretages med stigende hyppighed. Udgifterne til D-vitaminanalyser er eksploderet de senere år. Der er blandt forskere stor uenighed om hvor store mængder D-vitamin, vi har brug for. Anbefalingerne har også ændret sig gennem tiden. F.eks. har man i Finland i gennem de sidste 50 år ændret anbefalingerne fra 4000 IU til nu 400 IU dagligt (1), og i samme periode har man set en stigning i diabetes incidensen (7).

Sundhedsstyrelsen udsendte i maj 2010 nye retningslinjer for monitorering og behandling af D-vitaminmangel hos den danske befolkning. Her anbefaler man alle danskere moderat soleksponering om sommeren samt en almindelig sund kost indeholdende fed fisk. For nogle befolkningsgrupper anbefaler man at supplere med D-vitamintilskud. Man anbefaler 10 mikrogram (400 IU) dagligt til børn < 2 år, gravide, mørkhudede/tildækkede personer samt personer, der ikke kommer udenfor dagligt. Til ældre > 70 år, plejehjemsbeboere samt personer med øget osteoporoserisiko anbefaler man 20 mikrogram (800 IU) dagligt.

Sundhedsstyrelsen fastslår, at personer med almindelig sund livsstil, med moderat soleksponering og almindelig sund kost indeholdende fisk, har meget lille risiko for at udvikle symptomgivende D-vitaminmangel. De anbefaler derfor, at man **ikke** måler plasma D-vitamin hos denne gruppe rutinemæssigt eller ved uspecifikke symptomer.

Man har valgt et niveau på 50 – 120 nM 25-OH-Dvitamin i plasma som referenceværdi. Et plasmaniveau på 25-50 nM beskrives som D-vitamin insufficiens, 12-25 nM som mangel og et niveau under 12 som svær mangel. Basis for disse mål er forebyggelse mod osteoporose og osteomalaci/racihtis samt faldtendens hos ældre (12).

Over 90 % af det D-vitamin, vi har i kroppen, kommer fra produktion i huden. Resten kommer fra kosten, primært fra fede fisk. Hudsyntesen sker ved hjælp af UV-B-stråler og kræver, at solen står højt på himlen (2). I Danmark sker dette kun i sommerhalvåret. Ved UV-B bestråling af huden dannes der D-vitamin i form af 7-dehydrocholesterol. Dette inaktive vitamin hydroxyleres først i leveren til 25-OH-D-vitamin og efterfølgende i nyrerne til den aktive metabolit 1,25(OH)2-D-vitamin(1,25). Denne aktive metabolit har en halveringstid på ca. 6 timer, og kan samtidig være kompensatorisk forhøjet ved D-vitaminmangel, hvorfor man i stedet ved monitorering måler serum 25-OH-D-vitamin (6).

Mens der er stor uenighed om, hvor meget D-vitamin vi har brug for, er der mere enighed om, at vitaminet har mange funktioner. Der findes D-vitamin-receptorer mange steder i kroppen, bl.a. i tarm, skelet, gl. parathyroidea, lever, pancreas og nyrer (6).

Det er velkendt, at D-vitamin har stor betydning for knoglemineraliseringen. D-vitamin øger optagelsen af calcium i tarmen samtidig med, at det via PTH er med til at hæmme knoglenedbrydningen. D-vitaminmangel er således en risikofaktor for udviklingen af osteoporose. Man ved endvidere, at D-vitamin har en direkte effekt på muskelcellerne i kroppen. Mangel på D-vitamin giver muskelsmerter, gangbesvær samt øget risiko for fald ved ældre (6).

Der har i de offentlige medier og diverse tidsskrifter været publiceret flere artikler vedrørende D-vitamin som immunmodulator og som medvirkende til beskyttelse mod autoimmune sygdomme som DM1, inflammatorisk tarmsygdom, dissemineret sklerose samt mod maligne lidelser og mod psykiatriske sygdomme som depression og skizofreni. Der er bl.a. fundet D-vitaminreceptorer i aktiverede T-lymfocytter, der spiller en central rolle i udviklingen af autoimmune sygdomme. In-vitro forsøg har vist, at D-vitamin hæmmer det proinflammatoriske respons samt fremmer det antiinflammatoriske respons, blandt andet ved at hæmme lymfocytproliferationen og cytokinproduktionen (6).

I sundhedsstyrelsen har man ikke fundet tilstrækkelig dokumentation for en kausal sammenhæng mellem lavt plasma-D-vitamin og udviklingen af ovennævnte sygdomme.

Da det i dette projekt vil være for omfattende at beskæftige sig med alle ovennævnte sygdomme, har vi valgt at fokusere på D-vitaminets rolle i udviklingen af DM1. Dette har vi, da det er en af de hyppigste kroniske sygdomme udviklet i en tidlig alder, og da incidensen af nydiagnosticeret DM1 hos unge i øjeblikket stiger med 3 % om året (11). Det vil derfor være interessant og relevant for os som praktiserende læger at se, om der er en sammenhæng mellem D-vitaminmangel og udviklingen af DM1. Vi har valgt at gøre dette ved at gennemgå den litteratur, der foreligger på området.

**Metode:**

Vi foretog i juli 2010 en litteratursøgning i databaserne Pubmed og Cochrane Library. Der er brugt følgende søgestreng:

”d vitamin deficiency AND diabetes type 1”

Limits: English, Danish, Swedish, Norwegian and published last 5 years.

Denne søgning gav 30 resultater. Ved gennemgang af titlerne kunne vi umiddelbart sortere 17 fra, så vi havde 13 interessante artikler tilbage. Af dem var der 1 metaanalyse. Vi læste referencelisten til denne og fandt yderligere to artikler, der kunne være relevante. Efter gennemlæsning af abstracts kunne listen reduceres til ni artikler. Disse ni artikler blev læst igennem og yderligere fire blev sorteret fra, så vi var nede på fem. De fire frasorterede var reviews, der mindede meget om hinanden.

Af de fem artikler der var tilbage, fandt vi at den kombinerede review og metanalyse (1) var mest central. Den citerede flere gange Hypponens kohorteundersøgelse (4), som vi finder meget relevant for vores spørgsmål. Vi valgte derfor at søge artikler, der citerede denne. Heraf fremkom der 140 artikler, hvor af 130 middelbart kunne frasorteres. Ved gennemlæsning af abstracts var vi nede på to relevante artikler.

Efter endt søgning er vi altså endt på samlet 8 artikler, som er medtaget i vores opgave.

Det drejer sig om en metaanalyse(1), tre case-kontrolundersøgelser (2,3,8), en fødselskohorteundersøgelse (4), et geografisk studie (5) og to oversigtsartikler(6,7).

Herudover er der medtaget en del baggrundsmateriale som f.eks. sundhedsstyrelsens retningslinjer for D-vitamintilskud.

I metaanalysen medtages undersøgelser tilbage fra 1966, og det dækker altså tiden før vores limits i søgestrengen. Vi mener derfor, at vi har forholdt os til al relevant litteratur.

**Resultater:**

I metaanalysen (1) analyseres sammenhængen mellem D-vitamintilskud i barnealderen og udvikling af DM1 senere i livet. Af de ti historiske case-kontrolundersøgelser, der var inkluderet i metaanalysen, viste tre undersøgelser en ikke-signifikant overhyppighed af DM1 i gruppen af børn, der havde fået D-vitamintilskud. Seks undersøgelser viste mindre hyppighed af DM1 i gruppen af børn med D-vitamintilskud, heraf tre undersøgelser med en signifikant forskel.

Samlet viste metaanalysen en signifikant association mellem tilskud af D-vitamin i spædbarnealderen og nedsat risiko for udvikling af DM1 med en OR på 0,71 med 95% konfidensinterval på 0,60-0,84.

En stor finsk fødselskohorteundesøgelse (4) er gennemført over flere årtier med over 12.000 involverede. Sundhedsplejersken noterede kompliance for D-vitamintilskud i det første leveår, og kohorten deltes i fire grupper: En der fulgte anbefalingerne, en der ingen D-vitamintilskud tog, en der tog mere end det anbefalede og en der tog mindre. Efter 30 år blev der lavet register-undersøgelser for udviklingen af DM1. Undersøgelsen viser en stærkt positiv association mellem D-vitamin tilførsel i tidlige barndom og beskyttelse mod senere udvikling af DM1. Justeret RR var på 0,22 (95 % CI 0,05-0,89) for dem, der brugte anbefalede D-vitamintilskudsdosis (2000 IU) i forhold til dem, der fik lav dosis af D-vitamin tilskud i det første leveår. Ligeledes så man en RR på 0,12 for de, der fik D-vitamintilskud regelmæssigt i forhold til de, der ikke fik D-vitamintilskud. Undersøgelsen tyder desuden på, at der er en omvendt proportional dosis responssammenhæng, således at jo højere dosis D-vitamin, der gives det første år, jo mindre er risikoen for udvikling af DM1 senere i livet. Resultaterne er dog ikke signifikante for andre doser end 0 i forhold til de anbefalede 2000 IU (50 mikrogram).

I tre forskellige case-kontrolundersøgelser blev D-vitamin status på DM1-diagnosetidspunktet sammenlignet med matchede kontroller. I det svenske studie af Littorin el al (2) havde cases et D-vitamin niveau på 82,6 nM på DM1 diagnosetidspunktet mod kontrollernes 96,7 nM. Forskellen var signifikant. Et tilsvarende studie fra Qatar af Bener et al (8) viste ligeledes en signifikant forskel med et D-vitamin niveau på 15,8 ng/ml svarende til 41 nM hos DM1 patienter på diagnosetidspunktet mod kontrollernes D-vitaminkoncentration på 18,5ng/ml svarende til 48 nM. I sidstnævnte undersøgelse blev der på diagnosetidspunktet spurgt til D-vitamintilskud i spædbarnsalderen uden at der kunne påvises signifikant forskel mellem cases og kontroller. Derimod havde multivariabel logistisk regressionsanalyse afsløret, at kort ammeperiode, forældre i job, lav fysisk aktivitet, disposition til diabetes og lav soleksponering var uafhængige variable prædiktorer for udvikling af DM1 med højere OR end lavt D-vitaminniveau.

Svoren et al (3) har lavet en tværsnitsundersøgelse, hvor der vises, at mange patienter med DM1 er vitamin D insufficiente. Resultatet er, at 84 % af diabetespatienterne er vitamin D insufficiente i vintermånederne. Undersøgelsen er lavet på et diabetescenter i Boston og sammenlignes med en anden tværsnitsundersøgelse fra Philadelphia. Her findes, at 54 % er D-vitamin insufficiente i vintermånederne. Resultaterne bliver analyseret og tolket, svarende til en case-kontrol undersøgelse, og viser signifikant lavere D-vitaminniveau i DM1 gruppen.

Mohr et al (5) har lavet et geografisk studie. I artiklen undersøges sammenhængen mellem UVB-stråler og incidensen af DM1 blandt drenge under 14 år. Der foreligger oplysninger fra i alt 51 regioner i verden. Oplysningerne om diabetes incidensen har man fået fra EURODIAB-studiet, og mængden af UVB-stråler har man beregnet ud fra længdegrad og gennemsnitlig skydække. Endvidere har man taget højde for udgifterne til sundhedssystemet pr indbygger. Ud fra disse oplysninger har man lavet multivariabel regressions analyse. Analysen viser, at der er en invers sammenhæng mellem UVB-stråler og incidensen af DM1. Det vil sige, at jo længere fra ækvator man bor, jo større er incidensen. Der findes en positiv sammenhæng mellem sundhedsudgifterne og diabetes incidens. Det vil sige, at jo flere penge der bruges på sundhedsvæsenet pr indbygger, jo større er incidensen af diabetes. Man formoder, at det også skyldes, at når der er flere ressourcer, så er der flere, der får stillet diagnosen.

Sammenfattende må man sige, at ovennævnte resultater tyder på, at D-vitamin har en beskyttende effekt mod DM1. Både D-vitamintilskud i spædbarnsalderen, høj soleksponering og højt D-vitaminniveau i blodet er associeret med mindre risiko for sygdomsudvikling. Der er dog ikke gennemført nogen randomiseret kontrolleret undersøgelse og den kausale sammenhæng mellem DM1 og D-vitaminmangel, herunder optimalt serumniveau eller tilskudsdosis er ikke undersøgt.

**Diskussion:**

Samlet indikerer litteraturgennemgangen, at der er en association mellem lavt D-vitaminnivau i kroppen eller nedsat tilførsel og udvikling af DM1. I dette afsnit vil vi diskutere de enkelte studier.

I problemformuleringen stillede vi spørgsmålet, om hypovitaminose D kan være ætiologisk faktor i udviklingen af DM1. I metaanalysen (1) undersøges ikke ’hypovitaminose’ på diagnosetidspunktet men effekten af tidlig tilskud af D-vitamin. Vi tillader os at anskue manglende D-vitamintilskud som surrogatmarkør for hypovitaminose D. Resultatet af en metaanalyse har vanligvis stor styrke. I denne analyse indgår dog ingen undersøgelser med evidensniveau A. Alle case-kontrolunder-søgelser blev klassificeret under evidensniveau B. Dog konkluderes der i metaanalysen, at Hills kriterier for kausalitet ’virkede til at være opfyldt’. I Hills kriterier (13) indgår, at der er specificitet**,** således at én eksponering udløser én sygdom. Viden om DM1 tyder på, at det er en sygdom med flere ætiologiske faktorer. Ligeledes er D-vitaminmangel årsag til mange andre sygdomme og mistænkt medansvarlig for endnu flere. Således er dette kriterium i hvert fald ikke opfyldt. Det, at DM1-udviklingen er multifaktoriel, gør også, at styrken i undersøgelserne svækkes. Således er det forventeligt svært at påvise en stærk association mellem eksponering og effekt, i vores tilfælde D-vitaminmangel og DM1. Stor styrke i undersøgelserne er også et vigtigt kriterium i Hills kausalitetsvurdering. Der må derfor sættes spørgsmålstegn ved, om Hills kriterier for påvisning af kausale sammenhænge er opfyldt.

I historiske case-kontrolundersøgelser, som dem, der indgår i vores metaanalyse, er der risiko for recall-bias grundet det retrospektive design. I undersøgelserne er DM1-patienterne og deres forældre på diagnosetidspunktet interviewet om D-vitaminindtaget i spædbarnsalderen. Der er adspurgt til hvilken dosis og hvor ofte barnet fik D-vitamin. Der er risiko for, at DM1-familierne i højere grad vil huske de ”glemte” vitaminpiller i en søgen efter årsag til sygdomsudviklingen.

I metaanalysen er det kun tre ud af i alt ti case-kontrolundersøgelser, der for sig selv giver statistisk signifikant resultat, og man tilråder, at yderligere undersøgelser bør foretages, gerne som randomiseret kontrolleret undersøgelse. Dette er vi helt enige i.

I litteratursøgningen fandt vi tre case-kontrolstudier, der ser på sammenhængen mellem målt S-

25-(OH)-D-vitamin og udviklingen af DM1 (2,3,8). Studierne er udført i henholdsvis Sverige, USA og Qatar. I alle tre undersøgelser har man målt niveauet af S-25-(OH)-D-vitamin hos diabetespatienter omkring diagnosetidspunktet. Endvidere har man i studiet fra Qatar (8) undersøgt D-vitaminniveauet hos børn med velkendt diabetes, mens man i det svenske studie (2) har målt D-vitaminniveauet hos de inkluderede børn på diagnosetidspunktet og igen 8 år efter. De tre undersøgelser har matchet cases med tilsvarende kontroller (alder, køn og etnicitet). Man fandt, at der var en sammenhæng mellem D-vitaminniveauet og udviklingen af DM1, hvor niveauet af D-vitamin var lavere ved diabetes patienterne i forholdt til kontrolgrupperne. Samtidig fandt man, at jo længere tid patienten havde haft diabetes, jo lavere var D-vitaminniveauet.

Generelt kan man sige, at det er nogle gode undersøgelser, men der er både styrker og svagheder ved dem alle.

En styrke ved det svenske studie (2) i forhold til andre er, at diagnosen DM1 er klart defineret som forhøjet fasteblodsukker og positivitet for ø-celleantistoffer i blodet. I studiet fra Qatar (8) er inklusionskriterierne anderledes fra de anvendte i Danmark, da diabetes er klassificeret som venøs glucose > 6,7 mmol/l mod 7,0 i Danmark. Vi vurderer dog, at det ikke har nogen betydning i undersøgelserne, idet DM1 diagnosticeres inden for et forholdsvist kort tidsinterval. I studiet, der er lavet i USA (3), fremgår det faktisk ikke, hvordan diagnosen DM1 er stillet, men vi formoder, at det er ud fra blodsukkerniveauet.

I studiet fra Qatar (8) defineres D-vitaminmangel som Vitamin D < 30 ng/ml (svarende til ca. 75 nmol/ml), hvilket er enslydende med de referenceværdier man har brugt i det amerikanske studie. De danske referenceværdier er anderledes, idet man klassificerer D-vitaminniveau mellem 25-50 nmol/l som insufficiens og niveau under 25 nmol/l som mangel. Forholdende er derfor ikke helt sammenlignelige. Formentlig er de brugte laboratorie-analysemetoder heller ikke ens.

Det er forskellige befolkningsgrupper, der er undersøgt i de tre studier, både i forhold til arv og miljø. Man må antage, at der er stor forskel på levevis hos befolkningerne i henholdsvis Sverige, Qatar og USA. Umiddelbart er undersøgelsen fra Qatar (8) nok ikke så relevant, når man skal sammenholde med en dansk befolkning. Deres kostvaner er anderledes end vores, de bor på en sydligere breddegrad og får dermed mere sol end os og samtidig er det et muslimsk land, hvor en stor del af befolkningen går tildækket.

En styrke ved det svenske studie (2) er, at man har gjort sig stor umage for at finde kontroller, der matcher diabetespatienterne. Man har opdelt landet i seks regioner fra syd til nord og fundet kontrollerne inden for de samme regioner. I det amerikanske studie har man derimod fundet diabetespatienterne i det nordøstlige USA (3) og sammenlignet med kontroller fra Philadelphia. De ligger på ca. samme breddegrad og har derfor samme soleksponering, mens det er lidt usikkert, om der er helt samme kostvaner, og om grupperne derfor er sammenlignelige på alle øvrige punkter end D-vitaminniveauet. I studiet fra Qatar (8) har man anvendt en kontrolgruppe, der er korrigeret for alder, køn og etnicitet. Der foreligger dog ikke mange oplysninger om kontrolgruppen ud over, at den er fundet blandt raske personer, der søgte primære sundhedsklinikker af anden årsag end akut eller kronisk sygdom.

I alle tre undersøgelser må man konkludere, at der stadig er risiko for betydende confoundere. Der er for eksempel ikke taget hensyn til, om der i de to grupper er forskelle i genetisk disposition, som ellers er den vigtigste kendte risikofaktor.

Selvom undersøgelsen fra Qatar (8) ikke helt er sammenlignelig med forholdene i Danmark, er det alligevel interessant, at man finder frem til, at der udover genetisk disposition også er andre ting, der har betydning for udviklingen af DM1. Det drejer sig bl.a. om forældres indtægt og børnenes fysiske aktivitet. Disse faktorer er statistisk mere signifikant end forskelle i D-vitaminniveauer. Ligeledes er det interessant at se, at niveauerne i Sverige er så høje, faktisk dobbelt så høje som i Qatar. Sandsynligvis er der brugt forskellige assays, og det er svært at vide, om tallene er direkte sammenlignelige.

I et andet studie (5) har man på University of California i San Diego undersøgt en formodet sammenhæng mellem lav UVB-stråling, og dermed lav D-vitaminsyntese i huden, og høj incidens af DM1. Det er fundet, at man syntetiserer omtrent 25 mikrogram (1000 IU) pr minut i huden, når solen står 60 grader eller mere over horisonten. Undersøgelsen viser, at jo mindre soleksponering man får, jo større er diabetesincidensen. I princippet kunne der også være andre faktorer, der bliver påvirket af UVB-strålerne, og som har en indflydelse på udviklingen af diabetes; bliver der dannet andre vitaminer eller immunmodulatorer, når vi er udsat for solstråler? I artiklen nævner man muligheden for, at sollyset kunne nedsætte mængden af patogene organismer omkring os, og at det måske kan påvirke udviklingen af DM1 uafhængigt at D-vitaminniveauet.

En anden faktor man ikke har taget højde for er, at folk, der bor længere fra ækvator, om vinteren må formodes at opholde sig mere indendørs på grund af kulden og dermed er mere udsat for smitte med diverse virusinfektioner.

Vi ved fra andre studier (10), at udvikling af DM1 er negativt korreleret med antallet af ældre søskende og nært forbundet med maters overvægt, hvilket stemmer godt overens med hygiejne- og overload-hypoteserne.

Hygiejne-hypotesen foreslår at immunforsvaret, for at kunne udvikle sig hensigtsmæssigt, skal eksponeres for multiple agens i den tidlige barnealder. Imidlertid er selve udviklingen af DM1 sat i forbindelse med en virusinfektion med et uhensigtsmæssigt immunrespons.

Teorien bag overload-hypotesen er, at jo mere man belaster betacellerne, det vil sige jo mere insulinrespons, der kræves, jo hurtigere brænder de ud.

Der er mange muligheder for confounding, når man sætter breddegrad og dermed solintensitet lig med D-vitaminsyntesen i huden i en befolkning. I undersøgelsen har man beregnet mængden af UVB-stråler ved at korrigere for, hvordan skydækket har været i 1992. Har dette år været gennemsnitlig hvad angår skydække? Man har ikke i undersøgelsen set på, hvor meget folk reelt har opholdt sig i solen, hvilket også er kulturelt betinget. Der er heller ikke taget højde for folks pigmentering. Man ved, at man ikke så let danner D-vitamin, når man har mørk hud.

I undersøgelsen er der ikke direkte taget højde for, at der er meget store forskelle på folks kostvaner i de enkelte lande. Man kan ikke udelukke, at det kan have en rolle i udviklingen af DM1. Forfatterne angiver dog, at vestlige kostvaner (sukker, fedt) hænger sammen med den økonomiske situation i landet, i denne undersøgelse vurderet på udgifterne til sundhedsvæsnet, og at der derfor er forsøgt at tage højde for det.

Det er påfaldende, når man ser på kurven over breddegrad og DM1 incidens, at Sardinien ligger med en meget højere incidens, end man ville forvente. Dette må skyldes, at der er en øget genetisk disposition på øen.

I den finske kohorteundersøgelse (4) sammenholdt man D-vitamintilskuddet i det første år med udviklingen af DM1. Heller ikke her målte man D-vitamin-niveauet i blodet, så igen må vi antage, at manglende D-vitamintilskud er udtryk for hypovitaminose-D. Man undersøger det klinisk vigtige spørgsmål, om man kan mindske risikoen for udvikling af DM1 ved tilskud af D-vitamin, og derfor findes artiklen og undersøgelsen relevant.

Der er flere styrker ved undersøgelsen: Undersøgelsen er prospektiv og forløber over fire dekader og med hele 12.000 inkluderede børn. Det er sundhedspersoner, der giver oplysninger om D-vitaminindtaget, hvilket skulle borge for en vis objektivitet. Der justeres for sociale forskelle med videre, da der foreligger oplysninger om dette ved de inkluderede børn fødsel.

Der er dog også svagheder ved designet: Børnene inddeles i kun 4 grupper: De der tager det anbefalede tilskud på 2000 IU, de der tager mere end det anbefalede, de der tager mindre end det anbefalede og de der slet ikke tager D-vitamintilskud. Kun de, der ingen D-vitamintilskud har fået, har signifikant højere risiko for DM1. Gruppen er lille (0,3 %), og da kun to i gruppen udvikler DM1, har gruppen nok været for lille, om end resultatet statistisk er signifikant. De anbefalede doser i Finland var fem gange højre i 60'erne end de danske anbefalinger i dag, og stratificeringen i kun fire grupper (2000 IU, 0 IU og mere/mindre end 2000 IU) gør det svært at ekstrapolere data til nutidens anbefalinger om niveau

Selvom forfatterne har justeret for sociale forskelle, er der alligevel mulighed for confounding. Det er ikke beskrevet, om der er justeret for varighed af amning, en faktor som både er sat i forbindelse med udvikling af autoimmune sygdomme og allergi. Antallet af børn i børneflokken kan også spille ind, da mange børn både kan bevirke, at mater ikke husker at give D-vitamintilskud, samt at barnet, der indgår i undersøgelsen, er mere udsat for smittepåvirkning med forskellige infektiøse agens, der også kunne have indflydelse på den autoimmune proces i udviklingen af DM1.

I gruppen, der er født med lav vægt, er det kun 0,04 %, der ikke får D-vitamin, hvor imod det er 0,4 % af børnene med fødselsvægt i 3 øvre kvartiler der ikke modtager D-vitamintilskud. Dette kan også have betydning for vurderingen af D-vitamintilskud, hvis fødselsvægten er associeret til sygdomsudviklingen. Hvis lav fødselsvægt øger risikoen for DM1, vil dette gøre, at effekten af D-vitamintilskud undervurderes.

På grund af undersøgelsens prospektive design og den massive kohorte og på trods af

ovennævnte problemer vurderes det, at resultaterne af undersøgelsen er valide. Undersøgelsen tyder

altså på, at børn, der får D-vitamintilskud, har lavere risiko for udvikling af DM1 end børn, der ikke gør. Den giver dog ikke information om den optimale dosis i forhold til både risikoreduktion og eventuelle bivirkninger til behandlingen. Behandlingsvarigheden undersøges heller ikke ud over det første leveår. Man kan altså ikke vide, om der er effekt af D-vitamintilskud ud over det første leveår ud fra undersøgelsens resultater.

Idet der ikke er beskrevet alvorlige bivirkninger til behandling med 4000 IU (100 mikrogram) D-vitamin dagligt, synes det dog ikke risikabelt at gennemføre et randomiseret blindet forsøg med D-vitamintilskud i doser på 2000 IU (50 mikrogram) dagligt mod de gængse anbefalinger, som er 400 IU (10 mikrogram) dagligt. Ud fra den finske undersøgelse må man dog påregne, at en randomiseret kontrolleret undersøgelse skal have et betydeligt omfang, for at kunne påvise en sammenhæng.

**Konklusion/perspektivering:**

Som beskrevet i de foregående afsnit, viser flere undersøgelser en association mellem lavt D-vitaminniveau/lav D-vitamin tilførsel/levested langt fra Ækvator og højere risiko for udvikling af type 1 diabetes mellitus.

Når Sundhedsstyrelsen i foråret 2010 udsender nye anbefalinger for indtagelse af D-vitamin og monitoreringen af D-vitaminmangel, og i anbefalingen undlader at forholde sig til D-vitamin som forebygger af DM1, er det på grund af det manglende bevis for kausalitet. I vejledningen gør man sig også den ulejlighed at forklare dette, og viser dermed, at man ikke fra sundhedsstyrelsens side har ignoreret debatten. Ydermere argumenterer Sundhedsstyrelsen, at man ikke har dokumentation for, at D-vitamin er atoksisk. Selv om D-vitamin-debattører finder det oplagt, at D-vitamin er ugiftigt, når kroppen selv syntetiserer meget højere doser, end hvad man kan nå at indtage i tablet form, er det naturligvis vigtigt at have sikkerhed for dette, før man anbefaler en hel befolkning at indtage D-vitamin. Et sidste argument for Sundhedsstyrelsens lidt vage og afventende udmelding er nok også, at man ikke ved, præcist hvilken dosis af D-vitamin tilskud man skal anbefale i forhold til udvikling af autoimmune sygdomme som DM1.

Ud fra de ovenfor beskrevne overvejelser er det klart, at der er behov for studier, der endegyldigt kan påvise en kausal sammenhæng mellem lavt D-vitaminniveau og udviklingen af DM1, samt at påvise at intervention med tilskud af D-vitamin forebygger DM1, og i hvilke doser det skal gives. Optimalt bør gennemføres et randomiseret dobbeltblindet kontrolleret interventionsstudie (RCT).

Vi har undersøgt, hvilke proportioner et RCT skulle have, for at kunne forvente at kunne påvise en signifikant effekt af D-vitamintilskud. Incidensraten af DM1 over 30 år er ca. 3 ‰. Såfremt intervention med tilskud af højere dosis af D-vitamin forventer at kunne reducere incidencen med 30 %, altså til ca. 2 ‰, vil det kræve en kohorte på ca. 100.000 nyfødte med 50.000 i hver gruppe. Grupperne skal så følges i 30 år, og data om sygdomsudvikling kan løbende findes ved datatræk på diagnosekoder. Man ville også kunne trække data om andre sygdomme, og man ville have et overordentligt flot grundmateriale til vurdering af D-vitamins rolle i sygdom og sundhed.

Ovennævnte kræver, at de inkluderede faktisk bliver i studiet og tager den D-vitamindosis, de er randomiseret til. Dette er naturligvis ikke realistisk, hvorfor kohorten bør være endnu større. Heraf følger, at det praktisk vil være noget omfattende at gennemføre randomiseringen, sende D-vitamin-kasser ud, sørge for at befolkningen bliver i kohorten mv.

Alternativt må man afvente effekten af interventioner i lande, der indfører tilsætning af D-vitamin til mel og mælk.

Indtil disse undersøgelser er lavet må vi nok nøjes med at spise vores egne D-vitamin tabletter for en sikkerhedsskyld og overveje at fortælle vores patienter, at vi gør det.

**Referencer:**

1. C S Zipitis, A K Akobeng. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic rewiew and meta-analysis. BMJ. Arch Dis Child 2008 93: 512-517
2. B. Littorin, P blom, A Scholin. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: result from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden. Diabetologia (2006) 49:2847-2852.
3. Britta M Svoren, MD, Lisa K et al. Significant Vitamin D deficiency in Youth with Type 1 Diabetes Mellitus. Clinical and Laboratory Observations. J Pediater 2009; 154:132-4.
4. Elina Hypponen, Esa Laara et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. The Lancet. Vol 358. November 3, 2001.
5. S. B. Mohr, C. F. Garland et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. Diabetologia (2008) 51: 1391-1398.
6. Søren Peter Jørgensen, Lars Erik Bartels et al. D-vitamin-insufficiens – en mulig ætiologisk faktor ved autoimmune sygdomme. Ugeskrift for læger ( 2007) 3655-3659.
7. E Hypponen. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes – evidence for an association? Diabetes, Obesity and Metabolism 12: 737-743, 2010.
8. Abdulbari Bener, Amer Alsaied, Mariam Al-Ali et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. Acta Diabetol (2009) 46: 183-189
9. Henrik Hey. Hvilken dosis D-vitamin? Ugeskrift for Læger (2010) 172/36 2482-2484
10. D`Angeli M A et al. Enviromental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: an exploration of the hygiene and overload hypothesis. Arch Pediatric Adolesc Med 2010 Aug;164(8):732-8.
11. Anne Søe Højbjerg, Dorthe Hansen. First 10 years with the Danish Registry of Childhood Diabetes. Ugeskrift for laeger 2007;169(22): 2106-2108
12. Ovl. Christine Brot, Perle Dansø. Forebyggelse, diagnostic og behandling af D-vitaminmangel. Baggrundsnotat Sundhedsstyrelsen. National Board of Health. [www.sst.dk](http://www.sst.dk).
13. Hanne Andersen. En videnskabsteoretisk analyse af Hills kausalitetskriterier. Institut for folkesundhedsvidenskab ved Københavns Universitet. Individuelt studieforløb. Forår 2003.