

# **D-vitaminsupplementering och dess effekt på kroppssammansättning hos överviktiga och obesa**

**- en systematisk översiktsartikel**

**Johanna Blum och Emma Sellin Frimodig**

Examensarbete 15 hp  
Dietistprogrammet 180/240hp  
Handledare: Sofia Klingberg  
Examinator: Ingrid Larsson  
2013-04-10

Sahlgrenska akademien



## Sammanfattning

**Titel:** D-vitaminsupplementering och dess effekt på kroppssammansättning hos överviktiga och obesa – en systematisk översiktsartikel

**Författare:** Johanna Blum och Emma Sellin Frimodig

**Handledare:** Sofia Klingberg

**Examinator:** Ingrid Larsson

**Linje:** Dietistprogrammet, 180/240 hp

**Typ av arbete:** Examensarbete, 15 hp

**Datum:** 2013-04-10

---

**Bakgrund:** Övervikt och fetma är ett stort problem internationellt och leder till en ökad risk för sjuklighet och försämrad livskvalitet. Eftersom forskning visar att det finns ett samband mellan fetma och låga serumnivåer av 25(OH)D väcker detta frågan om supplementering med vitamin D kan ha gynnsamma effekter på kroppsvikt, midjeomfång och kroppssammansättning vid övervikt och fetma.

**Syfte:** Att undersöka om det finns vetenskapligt underlag för att rekommendera D-vitaminsupplementering vid kostbehandling av övervikt och fetma.

**Sökväg:** Den systematiska sökningen av artiklar genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Sökord som användes var "vitamin D supplementation", "obesity" "cohort", "vitamin D", "vitamin D<sub>3</sub> supplementation" och "overweight".

**Urvalskriterier:** Inklusionskriterier var artiklar skrivna på engelska eller svenska, utförda på människor och av RCT-, CCT- eller kohorttyp med studiedeltagare över 18 år, ett BMI över 25 kg/m<sup>2</sup> och i övrigt friska. Studier kortare än tolv veckor exkluderades.

**Datinsamling och analys:** Efter urvalet av artiklar kvalitetsgranskades de med hjälp av SBU:s *Granskningsmall för randomiserade studier* och *Granskningsmall för observationsstudier och icke-randomiserade kontrollerade studier*. Sedan summerades evidensen för varje effektmått enligt GRADE med hjälp av Göteborgs universitets *Sammanfattande Evidensformulär*.

**Resultat:** Som grund för denna översiktsartikel har sex RCT-studier granskats. Sammantaget gav de starkt vetenskapligt underlag för att D-vitaminsupplementering ger en höjning av 25(OH)D i serum, måttligt starkt vetenskapligt underlag för att vitamin D-supplementering har en reducerande effekt på visceralt fett samt begränsat vetenskapligt underlag för att supplementering reducerar fettmassa. Vidare fanns ett starkt vetenskapligt underlag för att D-vitaminsupplementering inte har någon reducerande effekt på vikt, BMI och midjeomfång.

**Slutsats:** Det finns indikationer för att en rekommendation av vitamin D-supplementering till överviktiga och obesa reducerar visceralt fett och eventuellt även total fettmassa. Vitamin D-supplementering har ingen reducerande effekt på vikt, BMI och midjeomfång.

## Abstract

Title: Vitamin D supplementation and its effect on body composition in the overweight and obese – a systematic review

Author: Johanna Blum and Emma Sellin Frimodig

Supervisor: Sofia Klingberg

Examiner: Ingrid Larsson

Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS

Type of paper: Examination paper, 15 hp

Date: April 10, 2013

---

**Background:** There is an increasing burden of overweight and obesity worldwide. The conditions lead to morbidity and lowered quality of life. Since there is research showing a connection between obesity and low levels of serum 25(OH)D, this raises the question if supplementation of vitamin D may have positive effects on body weight, waist circumference and body composition in the overweight and obese.

**Objective:** To investigate if there is enough scientific evidence to recommend vitamin D supplementation combined with nutrition therapy to overweight and obese patients.

**Search strategy:** The systematic collection of data was performed in the databases PubMed and Scopus. Search terms included were "vitamin D supplementation", "obesity" "cohort", "vitamin D", "vitamin D<sub>3</sub> supplementation" and "overweight".

**Selection criteria:** Human studies with RCT, CCT or cohort design written in English or Swedish were included. The participants had to be over 18 years old, have a BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> and be generally healthy. Studies lasting less than 12 weeks were excluded.

**Data collection and analysis:** After the data collection the quality of the selected studies was analysed using *Granskningsmall för randomiserade studier* and *Granskningsmall för observationsstudier och ickrandomiserade kontrollerade studier*, both published by the SBU. The outcome measures of the studies were thereafter evaluated according to GRADE using *Sammanfattande evidensformulär* from the university of Gothenburg.

**Main results:** Six studies of RCT design were included in this systematic review. Summarized they showed strong scientific evidence that vitamin D supplementation raises the levels of 25(OH)D, moderate scientific evidence that vitamin D supplementation reduces visceral fat mass and limited scientific evidence that supplementation reduces body fat mass. There was also strong scientific evidence that vitamin D supplementation does not have a reducing effect on body weight, BMI or waist circumference.

**Conclusions:** There are indications that a recommendation of vitamin D supplementation to overweight and obese patients reduces visceral fat mass and possibly total fat mass. Vitamin D-supplementation does not have a reducing effect on body weight, BMI or waist circumference.

## Förkortningar

25(OH)D: 25-hydroxivitamin D

µg: mikrogram

BIA: Bioelektrisk impedansanalys

BMI: Body Mass Index

CCT: Controlled Clinical Trial

DEXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry

ECLIA: Elektrochemiluminescence (analysmetod för mätning av 25(OH)D i serum)

EIA: Enzymimmunologisk analys (analysmetod för mätning av 25(OH)D i serum)

GRADE: Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation

I: Interventionsgrupp

IE: Internationella Enheter, 1 IE = 0,025 µg vitamin D

ITT: Intention To Treat analysis

kcal: kilokalorier

kg/m<sup>2</sup>: kilogram per kvadratmeter

K: Kontrollgrupp

MeSH: Medical Subject Headings

mg: milligram

nmol/l: nanomol per liter

RCT: Randomized Controlled Trial

RIA: RadioImmunologisk Analys (analysmetod för mätning av 25(OH)D i serum)

SBU: Statens Beredning för medicinsk Utvärdering

VAT: Visceral Adipose Tissue

VFA: Visceral Fat Area

VFM: Visceral Fat Mass

WHO: World Health Organization

# Innehållsförteckning

<b>Introduktion</b> .....	<b>6</b>
Problemformulering.....	7
Syfte.....	7
Frågeställningar.....	7
<b>Metod</b> .....	<b>7</b>
Inklusions- och exklusionskriterier.....	7
Databearbetning.....	7
Granskning av relevans och kvalitet.....	10
<b>Resultat</b> .....	<b>10</b>
<b>Enskilda studiers kvalitet</b> .....	<b>10</b>
Major et al, 2007.....	10
Sneve et al, 2008.....	11
Zittermann et al, 2009.....	11
Rosenblum et al, 2012.....	14
Salehpour et al, 2012.....	14
Zhu et al, 2013.....	15
<b>Evidenssummering</b> .....	<b>15</b>
<b>Diskussion</b> .....	<b>16</b>
Slutsats.....	19
<b>Referenser</b> .....	<b>20</b>
<b>Bilaga 1: Granskningsmall för randomiserade studier</b>	
<b>Bilaga 2: Granskningsmall för observationsstudier och icke-randomiserade kontrollerade studier</b>	
<b>Bilaga 3: Sammanfattande evidensformulär</b>	

## Introduktion

Övervikt och fetma är ett stort folkhälsoproblem i Sverige med en vuxen befolkning där drygt 50 % av männen och 40 % av kvinnorna är överviktiga eller obesa (1). Det är även den femte största dödsorsaken globalt (2). Övervikt och fetma definieras som en onormal ansamling av fett i kroppen (3). Det vanligaste sättet att klassificera övervikt och fetma är med hjälp av body mass index (BMI) som är ett förhållande mellan kroppslängd och vikt. BMI räknas ut genom att dividera vikten i kilogram med längden i kvadratmeter ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) räknas ett BMI över  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$  som övervikt och ett BMI över  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  som fetma. Med ett ökande BMI ökar risken för hjärtkärlsjukdom, diabetes, ledproblem och vissa typer av cancer. Fetma, särskilt svår sådan, ger en kraftigt försämrad livskvalitet (4) och ett BMI som överstiger  $35 \text{ kg}/\text{m}^2$  leder till ökad total mortalitet (5). Forskning har visat att lokaliseringen av fettmassan i kroppen spelar större roll än fetman i sig där en stor andel fett över buken, även kallat visceralt fett, i större grad är associerat med sjuklighet (6). Mängden bukfett kan uppskattas genom att mäta midjeomfånget. För kvinnor innebär ett midjeomfång över 80 centimeter en ökad risk och över 88 en hög risk för metabola komplikationer. För män är motsvarande midjeomfång 94 centimeter respektive 102 centimeter (3). I den senaste rapporten från Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) kunde man efter utvärdering av befolkningsinriktade fetmaförebyggande program som genomförts inte se någon gynnsam effekt på förekomsten av fetma och ett stort problem är att en eventuell viktminskning i regel inte är bestående (7).

Orsakerna till fetma är bara delvis kända. Faktorer som spelar roll är biologi, ärftlighet, miljö och psykosocial tillvaro (8). Endast en liten obalans mellan energiintag och energiförbrukning krävs för att utveckla fetma. Så lite som 50 kilokalorier (kcal) extra per dag kan leda till fetma över en femårsperiod. Även kosten spelar därmed en stor roll i utvecklingen av övervikt och fetma (7).

D-vitamin, även kallat kalciferol, innefattar vitamin  $\text{D}_2$ , ergokalciferol, och vitamin  $\text{D}_3$ , kolekalciferol, som tillsammans med de provitaminer de bildas ur är de som är intressanta ur näringssynpunkt (9). Vitamin D är alltså ett samlingsnamn för olika hormonliknande sterolderivat med likartad struktur. Provitaminet syntetiseras vid ultraviolett bestrålning av huden och metaboliseras sedan i två steg till det kalciumreglerande hormonet 1,25-dihydroxyvitamin D. Det första steget sker i levern där vitamin D hydrolyseras till 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) som mätt i plasma eller serum är en tillförlitlig markör för D-vitaminstatus. Det finns dock tekniska svårigheter att mäta serumnivåer av D-vitamin och stora variationer kan förekomma mellan olika mätmetoder och laboratorium (10). De metoder som används är likafullt bra på att definiera låga, medelhöga och höga nivåer av 25(OH)D (11). Ett värde över 50 nanomol per liter (nmol/l) anses vara önskvärt (12) medan ett värde under 25 nmol/l räknas som brist (13). Hela behovet av vitaminet kan tillgodoses genom exponering av solljus men det kan även intas via kosten. Goda källor är fisk, ägg, och berikade mejeriprodukter (12). I södra Europa, mellanöstern och många asiatiska länder är vitamin D-brist vanligt på grund av hudpigmentering, luftföroreningar, täckande klädsel och lågt vitamin D-intag via kosten (13). Vid nordligare breddgrader är solinstrålningen för låg för att tillgodose hela behovet, speciellt under vinterhalvåret, vilket kan leda till brist om intaget från kosten är otillräckligt. Nuvarande rekommendation i Norden är 7,5 mikrogram ( $\mu\text{g}$ ) per dag för personer mellan två och 60 år. För övrig befolkning rekommenderas 10  $\mu\text{g}$  per dag (12). Det finns dock indikationer på att rekommendationen kommer att höjas inom en snar framtid (14).

D-vitamin är välkänt för sina effekter på kalciummetabolism och benhälsa genom att det ökar upptaget av kalcium i tarmen och ökar resorptionen i njurarna (9). Forskning visar att D-vitamin även verkar ha effekter på andra funktioner i kroppen (15-17). Det verkar till exempel finnas en koppling mellan fettmassa och serumnivåer av 25(OH)D. En hög andel kroppsfett är associerat med låga nivåer. Mekanismen tros vara ett sämre utnyttjande av både vitaminet bildat i huden

och från kosten på grund av inlagring i fettmassan (18-20). En stor studie från Nordnorge har även visat ett samband mellan ett högt BMI och lägre intag av vitaminet från kosten (21).

## Problemformulering

Det finns ett stort behov av metoder för att behandla fetma som ger bestående resultat. Eftersom forskning visar att det finns ett samband mellan fetma och låga serumnivåer av 25(OH)D väcker detta frågan om supplementering med D-vitamin kan ha gynnsamma effekter på kroppsvikt, midjeomfång och kroppssammansättning vid övervikt och fetma.

## Syfte

Syftet med denna översiktsartikel är att undersöka om det finns vetenskapligt underlag för att rekommendera D-vitaminsupplementering vid kostbehandling av fetma.

## Frågeställningar

Har D-vitaminsupplementering någon effekt på ändring av vikt, BMI, midjeomfång, visceralt fett och fettmassa hos överviktiga och obesa?

Hur påverkas studiedeltagarnas serumnivåer av 25(OH)D under interventionen?

## Metod

Den systematiska sökningen av artiklar genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Sökning 1 utgick från nyckelorden från frågeställningen, det vill säga "*Vitamin D supplementation*" "AND" *obesity*. Därefter inkluderades ordet *cohort* i sökningen eftersom det inte är tillgängligt i avgränsningen. Detta gav 3 träffar men ingen av intresse. I sökning 3 användes termerna "*Vitamin D*" "AND" *obesity* för att få en vidare sökning. I sökning 4 användes termerna "*Vitamin D<sub>3</sub> supplementation*" "AND" *obesity* och i sökning 5 byttes *obesity* ut mot *overweight*. I MeSH-termen *vitamin D<sub>3</sub>* ingår även *cholecalciferol* varför ingen specifik sökning på denna term utfördes. Termen *vitamin D<sub>3</sub>* lades till för att inte utesluta studier som specifikt använt den formen av vitaminet. Samma förfarande användes sedan i databasen Scopus. Se *Tabell 1*.

## Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier var artiklar skrivna på svenska eller engelska, utförda på människor och av randomiserad, kontrollerad studietyp (RCT), kontrollerad, klinisk studietyp (CCT) eller kohorttyp. Vidare skulle studiedeltagarna vara över 18 år, ha ett BMI över 25 kg/m<sup>2</sup> samt vara i övrigt friska. Studier kortare än tolv veckor exkluderades. Studier som endast berörde D-vitaminstatus i relation till fetma exkluderades eftersom de inte berörde D-vitaminsupplementering i samband med viktändring.

## Databearbetning

Sökning 1 gav 22 träffar varav fyra valdes ut för vidare granskning. Övriga artiklar utom en, som inte hade något med D-vitamin att göra, behandlade D-vitaminsupplementering men inte i samband med viktändring varför dessa valdes bort. Sex artiklar handlade om olika typer av sjukdomsrelaterade biomarkörer, fem stycken om dos-responssamband eller vitamin D-status, en om blodsockersvar, en om telomerasaktivitet, en om testosteronhalter, en om bariatrisk kirurgi, en om depression och en om viktändring men inte specifikt hos överviktiga och obesa.

Sökning 2 genererade tre träffar varav alla behandlade D-vitaminstatus relaterat till BMI och därför valdes ingen av dessa.

Sökning 3 genererade 77 träffar. Av dessa valdes fem artiklar ut varav en ny. De andra artiklarna behandlade för översiktsartikeln icke relevanta ämnen relaterade till D-vitamin. Tio stycken behandlade bariatrisk kirurgi, 17 stycken D-vitaminstatus vid olika tillstånd, sju stycken diabetesrelaterade tillstånd, nio stycken sjukdomsrisk eller olika biokemiska markörer, en telomerasaktivitet, en testosteronhalter, två depression, en icke överviktiga eller obesa studiedeltagare, fyra samband med annan sjukdom, en termogenes och matintag och slutligen 19 stycken som inte använde sig av D-vitaminsupplementering.

I sökning 4 hittades fem artiklar. en handlade om telomerasaktivitet kopplat till D-vitaminsupplementering, två var review-artiklar, en behandlade insulinsensitivitet och en vitamin D-supplementering vid fetma varför den valdes ut för vidare granskning.

I sökning 5 erhöles sex artiklar varav två behandlade hjärt-kärlsjukdom, en insulinsensitivitet och en telomerasaktivitet. Två artiklar behandlade det aktuella ämnet varav en ej framkommit tidigare.

Sökning 6 gav 89 träffar varav fem var relevanta för ämnet, en av dessa hade inte hittats förut. Övriga 84 artiklar valdes bort på grund av följande anledningar: 22 stycken behandlande dos-responssamband eller vitamin D-status, nio stycken diabetesassocierade tillstånd, åtta biokemiska markörer eller sjukdomsrisk, en telomerasaktivitet, en testosteronhalter, 15 bariatrisk kirurgi, tre depression eller andra psykiska besvär, sex behandlade ej friska och två ej överviktiga eller obesa, fem behandlade studier som inte använde sig av vitamin D-supplementering och tolv studerade barn och ungdomar.

Sökning 7 genererade 19 träffar. En av dessa var relevant och hittades redan i sökning 6. Övriga valdes bort då tio stycken behandlade D-vitaminstatus, två riskmarkörer för olika sjukdomar, en bariatrisk kirurgi, två ej D-vitaminsupplementering, en barn- och ungdomar och två diabetesassocierade tillstånd.

I sökning 8 erhöles 1000 träffar vilket bedömdes vara för många för att kunna överblicka. Anledningen till de många träffarna var troligtvis de begränsade avgränsnings-möjligheterna på databasen. Ingen artikel valdes därför ut.

Sökning 9 gav sex träffar varav två handlade om hjärt-kärlsjukdomar, en om telomerasaktivitet, en review och en om D-vitaminstatus. En artikel var relevant för ämnet men hade redan valts ut i tidigare sökning.

Sökning 10 gav fyra träffar varav tre redan valts bort tidigare och en redan valts ut i en tidigare sökning. Två av de bortvalda artiklarna behandlade kardiovaskulära riskfaktorer och en telomerasaktivitet.

Totalt valdes åtta artiklar ut för vidare granskning. Av de åtta artiklarna var sex RCT-studier, vilka senare benämns: Sneve et al, 2008 (22), Major et al, 2009 (23), Zittermann et al, 2009 (24), Rosenblum et al, 2012 (25), Salehpour et al, 2012 (26) och Zhu et al, 2013 (27). En artikel var en sekundär analys på en RCT-studie som vidare benämns Zhou et al, 2010 (28) och en artikel var en CCT-studie som benämns Holecki et al, 2008 (29).



Tabell 1: Databasningsmetod

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Utvalda artiklar
1	PubMed	24/1-2013	"vitamin D supplementation" AND obesity	RCT, Clinical trial, human, engelska, svenska	22	4	Holecki et al, 2008, Major et al, 2009, Rosenblum et al, 2012, Zittermann et al, 2009
2	PubMed	24/1-2013	"vitamin D supplementation" AND obesity AND cohort	RCT, Clinical trial, human, English, Swedish	3	0	
3	PubMed	24/1-2013	"vitamin D" AND obesity	RCT, Clinical trial, human, English, Swedish	77	5 (4)	Sneve et al, 2008, Holecki et al, 2008, Major et al, 2009, Rosenblum et al, 2012, Zittermann et al, 2009
4	PubMed	24/1-2013	"vitamin D3 supplementation" AND obesity	Inga	5	1	Salehpour et al, 2012
5	PubMed	24/1-2013	"vitamin D3 supplementation" AND overweight	Inga	6	2 (1)	Zhu et al, 2013, Salehpour et al, 2012
6	Scopus	24/1-2013	"vitamin D supplementation" AND obesity	English, article	89	5 (4)	Zhou et al, 2010, Holecki et al, 2008, Major et al, 2009, Rosenblum et al, 2012, Zittermann et al, 2009
7	Scopus	24/1-2013	"vitamin D supplementation" AND obesity AND cohort	English, article	19	0	
8	Scopus	24/1-2013	"vitamin D" AND obesity	English, article	1000	0**	
9	Scopus	24/1-2013	"vitamin D3 supplementation" AND obesity	English, article	6	1 (1)	Salehpour et al, 2012
10	Scopus	24/1-2013	"vitamin D3 supplementation" AND overweight	English article	4	1 (1)	Salehpour et al, 2012

\*Dubletter redovisas inom parentes

\*\*Bedömdes vara för många träffar för att gå igenom

## Granskning av relevans och kvalitet

Efter urvalet av artiklar lästes de och granskades översiktligt för att kontrollera studiernas relevans för vidare granskning. Zhou et al, 2010 (28) valdes i detta steg bort eftersom personer med BMI under 25 kg/m<sup>2</sup> ingick i studien vilket inte överensstämde med inklusionskriterierna. I detta steg upptäcktes även att Major et al, 2009 (23) inte var en originalartikel utan en subgruppsanalys. Den valdes därmed bort och istället granskades originalstudien som hädanefter kommer benämnas Major et al, 2007 (30). Anledningen till att originalartikeln inte hittades under litteratursökningen är troligtvis att artikelns nyckelord inte matchade de använda söktermerna. Övriga studier bedömdes ha tillräckligt god kvalitet för fortsatt granskning. För att kvalitetsgranska artiklarna användes för alla RCT-studier SBU:s *Granskningsmall för randomiserade studier* (Bilaga 1) och för CCT-studien SBU:s *Granskningsmall för observationsstudier och ickerandomiserade kontrollerade studier* (Bilaga 2).

RCT-studierna granskades med avseende på selektion, behandling, bedömning och bortfall av studiepopulationen. Vidare granskades risk för selektiv rapportering och intressekonflikter samt studiens överförbarhet och utfallsmått.

CCT-studien granskades med avseende på selektion, behandling, bedömning och bortfall av studiepopulationen. Även här granskades risk för selektivrapportering och intressekonflikter samt överförbarhet och utfallsmått med tillägg av effektstorlek och dos-respons samband. Den granskade artikeln, Holecki et al, 2008 (31), valdes bort i detta steg då den bedömdes ha låg studiekvalitet främst på grund av att många viktiga uppgifter saknades.

Efter granskningen summerades evidensen för varje effektmått i alla kvarvarande artiklar enligt Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) med hjälp av Göteborgs universitets *Sammanfattande Evidensformulär* (Bilaga 3).

## Resultat

### Enskilda studiers kvalitet

Nedan följer en beskrivning av de granskade studierna och deras kvalitetsbedömning. En sammanfattning finns i *Tabell 2*.

#### Major et al, 2007 (23)

Syftet med denna kanadensiska randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studie var att jämföra effekten på blodfetter under ett 15 veckor långt viktminskningsprogram med en kalori restriktion på minus 700 kcal per dag, kombinerat med antingen en tablett innehållande 600 milligram (mg) kalcium och 5 µg D-vitamin två gånger per dag eller placebo två gånger per dag. Studien genomfördes på 84 deltagare varav 63 fullföljde. För att inkluderas i studien skulle deltagarna bland annat ha ett BMI mellan 27 och 40 kg/m<sup>2</sup>, ett kalciumintag under 800 mg/dag, ha en stabil kroppsvikt, ett normalt blodtryck samt vara fysiskt inaktiva. Deltagarna fick inte vara i menopaus, ta kalciumtillskott eller röka. Vid baslinjen mättes antropometriska värden, nämligen kroppsvikt, midjeomfång och BMI med traditionella mätmetoder. Även fettmassa mättes (uppgift om mätmetod saknas). Vid baslinjen fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Med avseende på dessa variabler fanns inte heller efter interventionen några signifikanta skillnader mellan grupperna. Dock fanns en signifikant skillnad i blodfetter. Studien konkluderade därmed att supplementering av kalcium och vitamin D under ett

viktminskningsprogram ökade de gynnsamma effekterna av vikt förlust på blodfetter hos överviktiga och obesa kvinnor med ett lågt kalciumintag.

Studiekvaliteten bedömdes vara medelhög. Många viktiga kriterier var uppfyllda, till exempel låg risk för selektions- och bedömningsbias samt inga intressekonflikter eller brister i överförbarhet. Däremot fanns det måttlig risk för både bedömnings- och bortfallsbias. Anledningen till denna bedömning var främst ett relativt högt bortfall (25 %), som dessutom var högre i interventionsgruppen än i kontrollgruppen, 28,5 % respektive 21,4 %. Det fanns inte heller några uppgifter om följsamhet eller systematisk mätning av biverkningar och ingen statistisk behandling av bortfallet.

### **Sneve et al, 2008 (22)**

Studien som utfördes i Norge var en randomiserad, kontrollerad, dubbelblind, klinisk studie som hade som syfte att undersöka om supplementering med kolekalciferol leder till vikt nedgång hos överviktiga och obesa. Inklusionskriterierna var en ålder mellan 21 och 70 år och ett BMI mellan 28 och 47 kg/m<sup>2</sup>. Deltagarna skulle även vara i övrigt friska, inte använda antidepressiva eller vikt reducerande läkemedel eller ingå i annat vikt reduceringsprogram. Studiedeltagarna fick inte heller vara gravida. Studiedeltagarna fick antingen 20 000 internationella enheter (IE) kolekalciferol två gånger i veckan, 20 000 IE en gång i veckan plus placebo eller placebo två gånger i veckan, under 12 månader. Alla studiedeltagare fick även 500 mg kalcium per dag samt skriftliga rekommendationer om hälsosam kost och fysisk aktivitet. Studien bestod av 445 män och kvinnor. Effektmåten kroppsvikt, fettprocent och fett distribution mättes med dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) och antropometriska mätmetoder. Serumnivåer av vitamin D mättes genom electrochemiluminescence (ECLIA). Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna vid baslinjen. I alla grupper fanns dock en signifikant negativ korrelation mellan 25(OH)D i serum och BMI. Av de 445 utvalda och randomiserade deltagarna var det 334 som slutförde studien. Man fann inga signifikanta förändringar i vikt eller fettprocent i någon av grupperna och inte heller mellan dem. I båda grupperna som fick kolekalciferol höjdes serumnivåer av 25(OH)D signifikant jämfört med kontrollgruppen. Studien fann det osannolikt att D-vitaminsupplementering ger vikt nedgång hos överviktiga och obesa.

Studien bedömdes ha hög kvalitet eftersom risken för selektions- behandlings-, bedömningsbias samt selektiv rapportering ansågs vara låg. Risken för bortfallsbias ansågs vara måttlig på grund av ett relativt högt bortfall (25 %) som inte behandlats med någon typ av statistisk hantering. Detta bedömdes dock inte dra ned studiekvaliteten eftersom studiepopulationen var relativt stor och studietiden relativt lång. Det fanns inga brister i överförbarhet och ingen risk för jäv.

### **Zittermann et al, 2009 (24)**

Denna tyska, randomiserade, dubbelblinda studie undersökte effekten av D-vitaminsupplementering på viktminskning och kardiovaskulära riskmarkörer hos överviktiga studiedeltagare. Inklusionskriterierna var en ålder mellan 18 och 70 år och ett BMI över 27 kg/m<sup>2</sup>. Deltagarna skulle vara i övrigt friska, inte vara gravida, ammande eller vegetarianer och inte ta andra D-vitaminskott. Tvåhundra studiedeltagare randomiserades till att antingen få 83 µg vitamin D<sub>3</sub>/dag eller placebo under tolv månader och 165 personer slutförde studien. Studiedeltagarna deltog i ett vikt reduceringsprogram med veckovis rådgivning de första 6 månaderna.

Tabell 2: Beskrivning av studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Intervention	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet
Major et al, 2007	RCT	<p>Totalt 84 personer</p> <p>I: 30 (12) Medel-BMI: 31,4 ± 2,5 Medelålder: 43,6 ± 5,0 Män/Kvinnor: 0/100%</p> <p>K: 33 (9) Medel-BMI: 32,3 ± 3,5 Medelålder: 41,6 ± 6,1 Män/Kvinnor: 0/100%</p>	<p>I: 2 x (600 mg kalcium + 5 µg vitamin D)/dag Kalorirestriktion -700 kcal/dag</p> <p>K: 2 x placebo/dag Kalorirestriktion -700 kcal/dag</p> <p>Studielängd 15 veckor</p>	<p>Vikt (kg) BMI (kg/m<sup>2</sup>) Midjeomfång (cm) Fettmassa (kg)</p>	<p>I: 81,5±8,3 - 77,5±9,0; K: 83,6±11,1 - 80,6±11,7. P=0,19 I: 31,4±2,5 - 29,8±2,8; K: 32,3±3,5 - 31,1±3,7. P=0,23 I: 97,9±5,7 - 93,9±6,4; K: 100,4±8,4 - 96,4±9,9. P=0,93 I: 32,4±5,7 - 29,1±6,3; K: 34,6±7,9 - 31,9±8,3. P=0,28</p> <p>Värden före respektive efter studietiden.</p> <p>P-värdet avser intervention jämfört med kontroll.</p>	Medelhög
Sneve et al, 2008	RCT	<p>Totalt 445 personer</p> <p>I1: 116* (37)** Medel-BMI: 35,0 ± 4,1 Medelålder: 46,4 ± 11,3 Män/kvinnor: 37/63%</p> <p>I2: 106 (37) Medel-BMI: 34,4 ± 3,9</p> <p>Medelålder: 47,6 ± 11,9 Män/kvinnor: 36/64%</p> <p>K: 112 (37) Medel-BMI: 35,1 ± 3,8 Medelålder: 48,9 ± 11,0 Män/kvinnor: 34/66%</p>	<p>I1: 2 x 20000 IE (500 µg) vitamin D3/vecka 1 x 500 mg kalcium/dag Skriftliga råd om hälsosam kost och fysisk aktivitet</p> <p>I2: 1 x 20000 IE (250 µg) vitamin D3/vecka 1 x placebo/vecka 1 x 500 mg kalcium/dag Skriftliga råd om hälsosam kost och fysisk aktivitet</p> <p>K: 2 x placebo/vecka 1 x 500 mg kalcium/dag Skriftliga råd om hälsosam kost och fysisk aktivitet</p> <p>Studielängd: 12 månader</p>	<p>Δ Vikt (kg) Δ BMI (kg/m<sup>2</sup>) Δ Fettmassa (%) Δ 25(OH)D (nmol/l)</p>	<p>I1: 0,1±3,8; I2: 0,3±3,2; K: 0,5±3,9. P&gt;0,05 I1: 0,0±1,3; I2: 0,1±1,1; K: 0,2±1,4. P&gt;0,05 I1: -0,3±2,1; I2: -0,4±1,9; K: -0,5±2,1. P&gt;0,05 I1: 59,8±21,1; I2: 37,8±15,7; K: -2,3±9,5. P&lt;0,05</p> <p>Skillnad i effektmåttet efter interventionen jämfört med baslinjemätningen.</p> <p>Alla P-värden är för båda interventionsgrupperna jämfört med kontrollgruppen.</p>	Hög
Zitterman et al, 2009	RCT	<p>Totalt 200 personer</p> <p>I: 82 (18) Medel-BMI: 33,7 ± 4,1 Medelålder: 47,4 ± 10,3 Män/kvinnor: 38/62%</p> <p>K: 83 (17) Medel-BMI: 33,0 ± 4,3 Medelålder: 48,8 ± 10,1 Män/kvinnor: 28/72%</p>	<p>I: 83,3 µg vitamin D3/dag Nutritionsrådgivning per telefon veckovis första halvåret</p> <p>K: placebo Nutritionsrådgivning per telefon veckovis första halvåret</p> <p>Studielängd: 12 månader</p>	<p>Δ Vikt (kg) Δ BMI (kg/m<sup>2</sup>) Δ Fettmassa (%) Δ Midjeomfång(cm) Δ 25(OH)D (nmol/l)</p>	<p>I: -5,7±5,8; K: -6,4±5,6. P=0,25 I: -2,0±2,0; K: -2,2±1,9. P=0,35 I: -4,1±4,6; K: -4,9±4,9. P=0,14 I: -6,5±9,6; K: -7,5±5,8. P=0,44 I: 55,5±55,8; K: 11,8±36,3. P&lt;0,001</p> <p>Skillnad i effektmåttet efter interventionen jämfört med baslinjemätningen.</p> <p>P-värdet avser intervention jämfört med kontroll.</p>	Hög

Författare, år	Studiedesign	Population	Intervention	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet
Rosenblum et al, 2012	RCT	<p>Totalt 171 personer</p> <p>I (vanlig juice): 31 (13) Medel-BMI: 30,9 ± 2,7 Medelålder: 40 ± 14 Män/kvinnor: 23/77%</p> <p>K (vanlig juice): 34 (10) Medel-BMI: 29,8 ± 2,8 Medelålder: 39 ± 14 Män/Kvinnor: 12/88%</p> <p>I (lightjuice): 35 (7) Medel-BMI: 30,0 ± 2,6 Medelålder: 39 ± 13 Män/kvinnor: 5/95%</p> <p>K (lightjuice): 31 (10) Medel-BMI: 30,0 ± 2,6 Medelålder: 43 ± 11 Män/Kvinnor: 5/95%</p>	<p>I (vanlig juice): 240 ml apelsinjuice med 350 mg kalcium och 100 IE vitamin D3 (2,5 µg) 3 ggr/dag Kalorirestriktion -500 kcal/dag Rekommenderad fysisk aktivitet 10 000 steg/dag</p> <p>K (vanlig juice): 240 ml apelsinjuice 3 ggr/dag Kalorirestriktion -500 kcal/dag Rekommenderad fysisk aktivitet 10 000 steg/dag</p> <p>I (lightjuice): 240 ml apelsinjuice med 350 mg kalcium 100 IE vitamin D3 (2,5 µg) 3 ggr/dag Kalorirestriktion -500 kcal/dag Rekommenderad fysisk aktivitet 10 000 steg/dag</p> <p>K (lightjuice): 240 ml apelsinjuice 3 ggr/dag Kalorirestriktion -500 kcal/dag Rekommenderad fysisk aktivitet 10 000 steg/dag</p> <p>Studielängd: 16 veckor</p>	<p>Δ Vikt (kg) Δ Vikt (%) Δ BMI (kg/m<sup>2</sup>) Δ Midjeomfång (cm) Δ VAT (cm<sup>2</sup>) Δ VAT (%) Δ 25-OH-D (%) Δ 25-OH-D (ng/mL)</p>	<p>I: -2,5±3,3; K: -2,4±3,2. P&gt;0,05 I: -3,2±4,1; K: -3,1±4,0. P&gt;0,05 I: -1,1±1,3; K: -1,0±1,0. P&gt;0,05 I: -3,0±4,1; K: -2,4±3,6. P&gt;0,05 I: -12,9±21,8; K: -3,7±15,7. P&lt;0,01 I: -13±16; K: -5±19. P&lt;0,05 I: 22±60; K: -5±42. P&lt;0,01 I: 3,4±13,3; K: -3,1±12,7. P&lt;0,01</p> <p>Skilnad i effektmåttet efter interventionen jämfört med baslinjemätningen.</p> <p>P-värdet avser intervention jämfört med kontroll.</p>	Medelhög
Salehpour et al, 2012	RCT	<p>Totalt 85 personer</p> <p>I: 39 (3) Medel-BMI: 30,1 ± 3,9 Medelålder: 38 ± 7 Män/kvinnor: 0/100%</p> <p>K: 38 (5) Medel-BMI: 29,5 ± 4,4 Medelålder: 37 ± 8 Män/Kvinnor: 0/100%</p>	<p>I: 1 x 25 µg vitamin D3/dag</p> <p>K: 1 x Placebo/dag</p> <p>Studielängd: 12 veckor</p>	<p>Δ Vikt (kg) Δ Midjeomfång (cm) Δ BMI (kg/m<sup>2</sup>) Δ Fettmassa (kg) Δ 25-OH-D (nmol/L)</p>	<p>I: -0,3±1,5; K: -0,1±1,7. P=0,71 I: -0,3±4,3; K: 0,4±4,1. P=0,38 I: -0,13±0,6; K: -0,04±0,6. P=0,50 I: -2,7±2,1; K: -0,47±2,1. P&lt;0,001 I: 38,2±32; K: 4,6±14. P&lt;0,001</p> <p>Skilnad i effektmåttet efter interventionen jämfört med baslinjemätningen.</p> <p>P-värdet avser intervention jämfört med kontroll.</p>	Medelhög
Zhu et al, 2013	RCT	<p>Totalt 53 personer</p> <p>I: 22 (4) Medel-BMI: 26,0 ± 1,8*** Medelålder: 20,1 ± 1,1 Män/kvinnor: 12/88%</p> <p>K: 21 (6) Medel-BMI: 26,0 ± 1,8 Medelålder: 20,3 ± 0,8 Män/kvinnor: 15/85%</p>	<p>I: 1 x 600 mg kalcium/dag 125 IE (3,125 µg) vitamin D3/dag Kalorirestriktion - 500 kcal/dag</p> <p>K: Kalorirestriktion - 500 kcal/dag</p> <p>Studielängd: 12 veckor</p>	<p>Vikt (kg) BMI (kg/m<sup>2</sup>) Fettmassa (%) Fettmassa (kg) Midjeomfång (cm) VFM (kg) VFA (cm<sup>2</sup>)</p>	<p>I: 65,7±7,6 - 61,5±7,2; K: 66,3±8,3 - 62,8±9,7. P=0,25 I: 26,0±1,8 - 24,2±1,8; K: 25,7±1,7 - 24,2±2,2. P=0,22 I: 31,9±3,0 - 28,4±3,5; K: 29,9±2,0 - 28,4±3,0. P=0,02 I: 20,4±3,3 - 17,6±3,5; K: 19,8±3,1 - 17,9±3,9. P=0,02 I: 81,5±4,1 - 75,2±5,3; K: 80,9±5,6 - 76,3±6,8. P=0,34 I: 2,2±0,5 - 1,7±0,4; K: 2,1±0,5 - 1,9±0,6. P=0,01 I: 56,6±12,2 - 44,6±12,6; K: 54,7±13,4 - 48,2±15,5. P=0,02</p> <p>Värden före respektive efter studietiden.</p> <p>P-värdet avser intervention jämfört med kontroll.</p>	Medelhög

RCT: Randomized controlled trial  
BMI: Body Mass Index  
SAT: Subcutaneous Adiposity Tissue

I: Interventionsgrupp  
VFM: Visceral Fat Mass  
kcal: Kilokalorier

IE: Internationella enheter  
VAT: Visceral Adiposity Tissue  
VFA: Visceral Fat Area

K: Kontrollgrupp  
Δ: Förändring i/av  
25(OH)D: 25-Hydroxivitamin D

\*Antal som slutförde studien (alla sådana värden)  
\*\*Antal avhoppare (alla sådana värden)  
\*\*\*Kinesisk BMI-gräns

Vid baslinjen mättes kroppsvikt, längd och midjeomfång med traditionella mätmetoder samt kroppssammansättning med bioelektrisk impedansanalys (BIA). Serumnivåer av 25(OH)D mättes med hjälp av radioimmunologisk analys (RIA). Inga signifikanta skillnader fanns då mellan grupperna. Efter interventionen fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna avseende BMI, vikt och fettmassa. Däremot hade interventionsgruppen signifikant högre serumnivåer av 25(OH)D än kontrollgruppen samt förbättrade värden på kardiovaskulära riskmarkörer såsom blodlipider. Studiens slutsats var att D-vitaminsupplementeringen inte hade någon effekt på viktminskning och att den förbättrade ett flertal kardiovaskulära riskfaktorer hos överviktiga studiedeltagare i viktreduktionsprogram med ett inadekvat D-vitaminstatus.

Studiekvaliteten bedömdes vara hög eftersom det inte bedömdes föreligga någon risk för bias, selektiv rapportering eller jäv. Det fanns inte heller några brister i överförbarheten. Studien hade inte genomfört någon statistisk analys för bortfallshantering men detta ansågs spela liten roll eftersom bortfallet bedömdes vara tillfredställande lågt (17,5 %).

### **Rosenblum et al, 2012 (25)**

Studien, utförd i USA, bestod av två parallella, dubbelblinda, placebokontrollerade studier där den ena studien jämförde kalcium- och D-vitaminberikad apelsinjuice med oberikad apelsinjuice och den andra studien jämförde berikad lightapelsinjuice med oberikad lightjuice. I båda juicerna bestod berikningen av 350 mg kalcium och 2,5 µg vitamin D<sub>3</sub> och juicen skulle intas tre gånger per dag. Inklusionskriterierna var en ålder mellan 18 och 65 år, ett BMI mellan 25 och 35 kg/m<sup>2</sup> och att personen var i övrigt frisk. Alla deltagare hade standardiserad kalori restriktion på 500 kcal mindre än sitt kaloribehov. Studien pågick i 16 veckor och 171 studiedeltagare ingick varav 131 fullföljde. Vid baslinjen mättes vikt, längd, midje- och höftomfång med traditionella mätmetoder samt mängd visceralt och subkutant buk fett med hjälp av datortomografi. Serumnivåer av 25(OH)D mättes med RIA. I gruppen med lightjuice fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna vid baslinjen medan det i gruppen med vanlig juice fanns en signifikant skillnad där kontrollgruppen hade mindre buk fett än interventionsgruppen. Vid undersökning efter 16 veckor fanns en signifikant lägre visceral fettmassa samt en signifikant ökning av 25(OH)D i interventionsgrupperna jämfört med kontrollerna. En justering av den avvikande baslinjevariabeln genomfördes utan förändring av resultatet. Studiekonklusionen var att kalcium- och/eller D-vitaminsupplementering i juice bidrar till en fördelaktig reduktion av visceralt fett vid kalori restriktion hos överviktiga och obesa studiedeltagare.

Studien bedömdes ha medelhög kvalitet. De flesta kriterierna var uppfyllda, med låg risk för selektions-, behandlings och bedömningsbias, ingen risk för selektiv rapportering eller intressekonflikter och inga brister i överförbarhet. Dock var bortfallet stort (23 %) och intention to treat-analysen (ITT) gjordes enbart på det primära effektmåttet vikt, men inte på det sekundära, visceral fettmassa (VAT), som också var det enda med signifikant interventionseffekt. Detta bedömdes ge risk för snedvridning av resultatet och därmed en måttlig risk för bortfallsbias.

### **Salehpour et al, 2012 (26)**

I denna iranska dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studie var syftet att undersöka effekten av D-vitaminsupplementering i tolv veckor på antropometriska mått hos friska överviktiga och obesa kvinnor. I studien deltog 85 kvinnor varav 77 fullföljde hela studien. Inklusionskriterierna var en ålder mellan 18 och 50 år och ett BMI över 25

kg/m<sup>2</sup>. Deltagarna skulle vara i övrigt friska och viktstabla och fick inte ta några vitaminsupplement, vara gravida eller ammande, röka eller dricka alkohol. Interventionsgruppen fick 25 µg kolekalciferol per dag medan kontrollgruppen fick placebo. Vid baslinjen mättes kroppsvikt, längd, midjeomfång, höftomfång med traditionella antropometriska mätmetoder, fettmassa med bioelektrisk impedansanalys (BIA) och 25(OH)D med enzymimmunologisk analys (EIA). Grupperna var då likvärdiga. Efter interventionen fanns signifikanta skillnader, där interventionsgruppen hade förlorat mer fettmassa och fått höjd serumnivå av 25(OH)D mer jämfört med kontrollgruppen. Konklusionen blev härmed att hos friska överviktiga och obesa kvinnor medförde D-vitaminsupplementering en reduktion av kroppsfett.

Studiekvaliteten bedömdes vara medelhög. Ingen risk för bias bedömdes föreligga och inte heller någon risk för selektiv rapportering eller jäv. Det saknades visserligen uppgift om hur biverkningar mättes men eftersom bortfallet var lågt (9,5 %) bedömdes det inte finnas någon risk för allvarliga biverkningar. Anledningen till att studien inte fick det högsta betyget var att det fanns vissa brister i överförbarheten eftersom studiepopulationen skiljer sig från den svenska populationen.

### **Zhu et al, 2013 (27)**

Syftet med denna kinesiska randomiserade kontrollerade studie var att undersöka effekten av vitamin D<sub>3</sub>- och kalciumsupplementering under energirestriktion på antropometriska och metabola värden hos friska överviktiga och obesa vuxna (BMI >24 kg/m<sup>2</sup> (32)<sup>1</sup>) med väldigt låg kalciumkonsumtion (<600 mg/d). Deltagarna skulle vara mellan 18 och 25 år, ha en stabil kroppsvikt, vara fysiskt inaktiva, inte röka, vara gravida eller ammande, ta kalciumsupplement eller viktpåverkande medicin. De 53 deltagarna randomiserades till antingen interventions- eller kontrollgrupp. Båda grupperna hade kalori-restriktion på minus 500 kcal och interventionsgruppen fick även 600 mg kalcium och 125 IE vitamin D<sub>3</sub>. På grund av ekonomiska begränsningar fick kontrollgruppen ingen placebo. Av de 53 deltagarna som påbörjade studien var 43 kvar efter tolv veckor. Deltagarna genomgick en fysisk undersökning som innehöll kroppsvikt och längd mätt med traditionella mätmetoder samt kroppssammansättning mätt med BIA. Det fanns inga skillnader vid baslinjen mellan grupperna. Interventionsgruppen hade minskat i fettmassa, visceral fettmassa och visceral fettarea signifikant jämfört med kontrollgruppen efter studietiden. Studiens konklusion blev att supplementering med vitamin D och kalcium i tolv veckor underlättade minskning av kroppsfett och visceralt fett under energirestriktion hos överviktiga och obesa personer med väldigt låg kalciumkonsumtion.

Studiekvaliteten bedömdes vara medelhög. Den största begränsningen med studien var att studiedeltagarna i kontrollgruppen inte fick placebo. Detta bedömdes dock inte dra ned studiekvaliteten eftersom deltagandet var konfidentiellt och deltagarna i kontrollgruppen därmed inte visste hur interventionen såg ut. Resultatet bör således inte ha blivit påverkat av den ickeblindade studiedesignen. I övrigt var alla granskningsmallens kriterier uppfyllda förutom en viss brist i överförbarhet på grund av att studien utförts på en kinesisk population vilket drog ned slutbetyget.

### **Evidenssummering**

Summeringen av evidens gav starkt vetenskapligt underlag för att D-vitaminsupplementering ger en höjning av serumnivåer av 25(OH)D, måttligt starkt

---

<sup>1</sup> Kinesisk BMI-gräns motsvarande övervikt

vetenskapligt underlag för att D-vitaminsupplementering reducerar visceral fettmassa samt begränsat vetenskapligt underlag för att supplementering minskar fettmassa. Vidare fanns ett starkt vetenskapligt underlag för att D-vitaminsupplementering inte har någon reducerande effekt på vikt, BMI och midjeomfång. En sammanfattning av evidenssummeringen finns i *Tabell 3*.

*Tabell 3: Evidensstyrka*

Effektmått	Vikt	BMI	Midjeomfång	Fettmassa	Visceralt fett	Serum 25(OH)D
Studiedesign	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Antal patienter (antal studier)	1038 (6)	1038 (6)	593 (5)	867 (5)	224 (2)	901 (4)
Intern validitet	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar	Inga begränsningar
Överensstämmelse	Inga problem	Inga problem	Inga problem	Bekymmersamt	Inga problem	Inga problem
Studiepopulation - extern validitet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet	Osäkerhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Opresisa data	Inga problem	Inga problem	Inga problem	Inga problem	Vissa problem	Inga problem
Osäkert underlag	Inga problem	Inga problem	Inga problem	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Vetenskapligt underlag	Starkt (++++)	Starkt (++++)	Starkt (++++)	Begränsat (++)	Måttligt starkt (+++)	Starkt (++++)
Kommentarer	Stort bortfall i en studie, dock likvärdigt resultat.	Stort bortfall i en studie, dock likvärdigt resultat	Stort bortfall i en studie, dock likvärdigt resultat	Stort bortfall i en studie, dock likvärdigt resultat. Endast två studier har effekt. Olika studiepopulationer med resultat i olika riktning.	ITT i en studie inte gjord på effektmåttet. Få studiedeltagare.	

## Diskussion

Som grund för denna översiktsartikel har sex RCT-studier granskats, varav två bedömdes ha en hög studiekvalitet och fyra en medelhög studiekvalitet. Alla studierna undersökte effektmåtten vikt och BMI med samma resultat, nämligen att D-vitaminsupplementering inte ger någon enskild effekt på vikt- eller BMI-minskning eller ytterligare viktreduktion eller BMI-sänkning vid viktminskningsprogram hos överviktiga och obesa. Med grund i evidensen för effektmåtten kan det anses klarlagt att D-vitaminsupplementering inte har någon effekt på vikt och BMI hos överviktiga och obesa. Fem av studierna undersökte effektmåttet midjeomfång. Även här fanns en samstämmighet i resultaten och det kan anses vara klarlagt att D-vitaminsupplementering inte påverkar midjeomfånget. Vad gäller effektmåttet fettmassa undersökte fem av studierna detta. Endast två studier såg en reducerande effekt av D-vitaminsupplementering på fettmassa medan övriga inte såg någon effekt. En möjlig anledning till skillnaden i resultat kommer att diskuteras senare i detta avsnitt. Två av studierna undersökte effektmåttet visceralt fett med liknande resultat. De övriga studierna undersökte inte effektmåttet i fråga. Det innebär att effektmåttet är undersökt på färre deltagare än övriga effektmått. Anledningen till att det trots detta anses ha måttligt starkt vetenskapligt underlag diskuteras senare. Serumnivåer av 25(OH)D undersöktes i fyra av studierna. Alla fick en höjning av serumnivåer med D-vitaminsupplementering och med grund i det stora underlaget och det samstämmiga resultatet konkluderas att D-vitaminsupplementering höjer serumnivåer av 25(OH)D hos överviktiga och obesa.

Skillnaden i fettmassa mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen var i Salehpour et al, 2012 (26) drygt två kilogram på 12 veckor och i Zhu et al, 2013 (27) ett kilogram på 12 veckor. Att deltagarna i den tidigare studien gick ner mer kan tänkas bero på att de hade en cirka tio kilogram högre startvikt. Även om skillnaden i fettmassa kan tyckas vara relativt liten i förhållande till studielängden kan effekten, med tanke på den minimala extra ansträngning som krävs för att få den extra fettförlusten, anses vara kliniskt relevant. Vad gäller den viscerala fettförlusten var förlusten i interventionsgruppen tre



gångar större än i kontrollgruppen i Rosenblum et al, 2012 (25). I Zhu et al, 2013 (27) förlorade interventionsgruppen drygt en femtedel av sin visceral fettmassa och kontrollgruppen endast cirka en tiondel. Även här gör den obetydliga extra ansträngningen som det innebär att ta ett kosttillskott vid viktminskning tillsammans med den stora skillnaden mellan grupperna att effekten blir kliniskt relevant. Anledningen till att det finns en signifikant skillnad i minskning av fettmassa och visceralt fett men inte i total vikt i de olika studierna är att kontrollgruppsdeltagare och interventionsdeltagare alla går ner i vikt i de olika studierna som undersöker de aktuella effektmåtten men de förlorar olika typer av kroppsmassa. I Salehpour et al, 2012 (26) hade interventionsgruppen till exempel både en signifikant större ökning av fettfri massa (värden ej redovisade i översiktsartikeln) och en signifikant större minskning av fettmassa än kontrollgruppen.

Studierna som inkluderats i denna systematiska översiktsartikel är alla av hög eller medelhög studiekvalitet vilket gör det möjligt att dra välgrundade slutsatser ifrån dem. Det finns dock metodologiska skillnader mellan studierna som kan försvåra tolkningen av resultaten. En av dessa skillnader är att Salehpour et al, 2012 (26) och Zittermann et al, 2009 (24) var de enda studier där deltagarna enbart fick D-vitaminsupplementering. I övriga studier fick deltagarna även kalciumsupplementering. Detta gör det svårt att veta om resultaten beror på kalciumsupplementeringen, D-vitaminsupplementeringen eller en kombination av de båda. Något som stödjer teorin om att D-vitaminsupplementering är det som ger effekten är att Salehpour et al, 2012 (26) såg en effekt med enbart D-vitamin. På samma sätt talar det emot att Zittermann et al, 2009 (24) inte såg någon effekt med enbart D-vitamin. En möjlig anledning till skillnaderna i resultaten mellan studierna kan tänkas vara skillnad i studiepopulationerna vilket kommer att diskuteras mer ingående nedan.

En annan metodologisk skillnad är mängden D-vitamin som givits i de olika studierna. Zhu et al, 2013 (27) gav den minsta mängden, 3,125 µg vitamin D<sub>3</sub> per dag, medan Zittermann et al, 2009 (24) gav den högsta dosen på 83,3 µg vitamin D<sub>3</sub> per dag. Det finns inget klart dos-responssamband eftersom Zhu et al, 2013 ser en effekt på fettmassa medan Zittermann et al, 2009 inte gör det. Skillnaden kan inte heller förklaras med samtidig kalciumsupplementering då även Salehpour et al, 2012 (26) ser effekt på fettmassa med enbart D-vitamin (25 µg vitamin D<sub>3</sub> per dag). De bakomliggande mekanismerna för effekt måste därmed bero på något mer än bara mängden D-vitaminskott. Skillnaden i mängd D-vitamin mellan studierna kan därför anses spela mindre eller ingen roll. Det kan dock finnas risker med ett för högt D-vitaminintag så som hyperkalcemi, kalciuminlagring i njurarna och njursvikt. Det finns ingen definitiv toxisk gräns för D-vitamin, men 50 µg/dag har föreslagits av EU:s vetenskapliga kommitté för kost (33). Då de studier som ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel inte har sett några biverkningar eller haft ett tillräckligt stort bortfall för att antas ha haft orapporterade biverkningar av D-vitaminsupplementering, så kan de mängder som studierna rapporterar anses säkra som supplement till i övrigt friska överviktiga och obesa. Det går dock inte att utesluta biverkningar om supplementeringen sker under en längre tidsperiod än studiernas längd. Då effekt på kroppssammansättning sågs vid låga doser men ej vid höga förefaller det således onödigt att ge doser som överskrider den föreslagna övre gränsen.

Ytterligare en metodologisk skillnad är på vilket sätt D-vitaminsupplementeringen har administrerats i de olika studierna. I Rosenblum et al, 2012 (25) gavs supplementet i en berikad apelsinjuice och i Zittermann et al, 2009 (24) gavs dosen som droppar. I Sneve et

al, 2008 (22) gavs dosen en gång i veckan. I övriga studier gavs supplementen i tablettform dagligen. Då serumnivåer av 25(OH)D har höjts i alla studier som har mätt det så verkar inte administrationssättet ha betydelse.

Även studiepopulationerna skiljer sig åt mellan de olika studierna. Att jämföra resultat från olika populationer medför både problem och styrkor beträffande överförbarheten. Problem uppstår när studier på olika populationer får resultat som pekar i olika riktningar. Till exempel vad gäller effektmåttet fettmassa där Zhu et al, 2013 (27), en studie utförd i Kina, fann en sänkande effekt. Även Salehpour et al, 2012 (26) en studie utförd i Iran, fick ett liknande resultat medan de studier som utförts i västerländska populationer inte fick någon effekt alls. En möjlig förklaring till de olika utfallen kan i detta fall vara likheter i någon variabel i de populationer som fått effekt som skiljer sig från övriga studiepopulationer. Den kinesiska populationen skiljer sig från västerländska populationer med avseende på kostintag. I många asiatiska länder har man ett lägre intag av D-vitamin från kosten (13) och i den kinesiska nationella kost- och hälsoundersökning 2002 såg man även ett lågt kalciumintag med ett genomsnittligt intag på 390 mg/dag (27). Iran har liknande problem med lågt D-vitaminstatus beroende på lågt intag från kosten, hudpigmentering och täckande klädsel vilket försvårar syntetiseringen av vitamin D vid solbestrålning av huden (13). Den variabel som kan förklara skillnaden i utfallen kan således vara låga serumnivåer av vitamin D, lågt intag av vitamin D och/eller lågt kalciumintag. Detta resonemang stärks av en subgruppsanalys (23) på den kanadensiska populationen i Major et al, 2007 (30), där studiedeltagare med ett mycket lågt kalciumintag (<600 mg/dag) analyserades. I likhet med de ovan diskuterade studierna fick även de en signifikant reducering av fettmassa. Mycket tyder alltså på att fettmassa och lågt intag av kalcium och D-vitamin är sammankopplade och att obesa med lågt intag av kalcium kan få gynnsamma effekter av D-vitaminsupplementering, men mer forskning krävs för att få fram de exakta sambanden. När resultat från studier på olika populationer pekar i samma riktning ger det istället en styrka åt resultaten eftersom det ökar generaliserbarheten (34). Detta gäller till exempel effektmåttet visceralt fett där både den kinesiska studien, Zhu et al, 2013 (27), och den amerikanska studien, Rosenblum et al, 2012 (25), fick liknande resultat trots stora populationsskillnader. Detta gör det troligt att D-vitaminsupplementering ger en minskning av visceralt fett och att det är applicerbart på olika typer av populationer. Alltså skulle det kunna vara önskvärt, med grund i effektmåttets evidens, att ge D-vitaminsupplement till överviktiga och obesa för att minska mängden visceralt fett och på så sätt minska den sjuklighet som denna är förknippad med.

Begränsningarna med denna systematiska översiktsartikel är framför allt att bedömning och gradering av de olika studierna och deras effektmått kan ha skett med en viss subjektivitet. Trots att granskningsmallar och graderingsformulär är objektivt utformade finns det i varje moment en bedömningskomponent som kräver expertkunskap inom granskning och gradering. Ambitionen i arbetet med översiktsartikeln har självfallet varit att i varje moment göra en objektiv bedömning men på grund av bristfällig erfarenhet i liknande arbete finns alltid en viss risk för godtycklig och inte alltid likvärdig bedömning av de olika artiklarnas studiekvalitet och effektmåttens vetenskapliga underlag. En begränsning i effektmåttet visceralt fett är att Rosenblum et al, 2012 (25) inte använde ITT på det effektmåttet utan endast på vikt. Det går därmed inte att utesluta att resultatet snedvridits av avhoppet. Som diskuterats innan fick dock Zhu et al, 2013 (27) ett likriktat resultat med en liknande studiedesign vilket gör att resultatet ändå anses vara tillförlitligt. Det faktum att det är övervägande kvinnor som studerats i de ingående studierna kan också vara en begränsning eftersom det gör det svårare att dra generella slutsatser som

gäller hela befolkningen. Dock har de artiklar där män ingår inte rapporterat någon skillnad mellan könen. En delvis redan utredd begränsning är att det inte finns så många studier som undersökt D-vitaminsupplementering utan att samtidigt ge kalciumsupplementering, vilket gör det svårt att veta vad studiernas effekter egentligen beror på. Inklusionskriterierna hade kunnat begränsas till att innefatta studier som studerar enbart D-vitaminsupplementering men det hade givit ett sådant begränsat underlag att det ändå hade varit svårt att dra slutsatser ifrån det. Övriga begränsningar med avseende på generaliserbarhet är att resultaten endast gäller personer över 18 år vilket gör att resultaten inte går att applicera på barn och ungdomar. Det hade dock blivit ett för omfattande arbete att även inkludera denna åldersgrupp.

Frågeställningen var huruvida D-vitaminsupplementering har någon gynnsam effekt på vikt och kroppssammansättning hos i övrigt friska överviktiga och obesa. Det har visat sig vara en komplex fråga att besvara. Även om man inte kan se en gynnsam effekt på vikt, BMI och midjeomfång så finns det fördelaktiga effekter på fettmassa och visceralt fett med supplementeringen vid övervikt och fetma. Supplementeringen gav även en positiv påverkan på serumnivåerna av 25(OH)D.

Enligt resultat i Zittermann et al, 2009 (24) och Major et al, 2007 (30) verkar det finnas fördelaktiga effekter av D-vitaminsupplementering på kardiovaskulära riskfaktorer såsom blodfetter och litteratursökningen gav även en indikation på att detta samband studerats i fler studier. Det vore därför intressant med en systematisk översikt gällande D-vitaminsupplementering och kardiovaskulära riskfaktorer för att utreda sambandet ytterligare.

### **Slutsats**

Denna systematiska översiktsartikel konkluderar att D-vitaminsupplementering vid övervikt och fetma har en reducerande effekt på fettmassa med begränsad evidensstyrka hos i övrigt friska överviktiga och obesa. Med måttligt stark evidensstyrka har D-vitaminsupplementering även en reducerande effekt på visceralt fett hos i övrigt friska överviktiga och obesa. Troligtvis har supplementeringen bäst effekt hos personer med låga serumnivåer av 25(OH)D. D-vitaminsupplementering har ingen reducerande effekt på vikt, BMI och midjeomfång med stark vetenskaplig evidensstyrka.

## Referenser

1. Statiska centralbyrån. Undersökning av levnadsförhållanden (ULF/SILC) Stockholm 2012. Available from: [http://www.scb.se/Pages/TableAndChart\\_\\_\\_\\_341118.aspx](http://www.scb.se/Pages/TableAndChart____341118.aspx).
2. World Health Organization. Obesity and overweight, Fact sheet N°311 2013 [cited 2013 -03-04]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 2000;894:i-xii, 1-253. PubMed PMID: 11234459. Epub 2001/03/10. eng.
4. Sullivan M, Karlsson J, Sjostrom L, Backman L, Bengtsson C, Bouchard C, et al. Swedish obese subjects (SOS)--an intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 1993 Sep;17(9):503-12. PubMed PMID: 8220652. Epub 1993/09/01. eng.
5. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2013 Jan 2;309(1):71-82. PubMed PMID: 23280227. Epub 2013/01/03. eng.
6. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S57-63. PubMed PMID: 18987271. Pubmed Central PMCID: PMC2585758. Epub 2008/12/04. eng.
7. SBU. Fetma - problem och åtgärder: En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2002 160.
8. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. The American journal of the medical sciences. 2006 Apr;331(4):166-74. PubMed PMID: 16617231. Epub 2006/04/18. eng.
9. Abrahamsson L, Andersson A, Becker W, Nilsson G. Näringslära för högskolan. Stockholm: Liber; 2006.
10. van den Ouweland JM, Beijers AM, Demacker PN, van Daal H. Measurement of 25-OH-vitamin D in human serum using liquid chromatography tandem-mass spectrometry with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay. Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 2010 May 1;878(15-16):1163-8. PubMed PMID: 20381436. Epub 2010/04/13. eng.
11. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 1999;9(5):394-7. PubMed PMID: 10550457. Epub 1999/11/07. eng.
12. Nordic Nutrition Recommendations 2004: Integrating nutrition and physical activity. 4th ed. Copenhagen: Nordic council of ministers; 2004.
13. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2007 Mar;103(3-5):620-5. PubMed PMID: 17287117. Epub 2007/02/09. eng.
14. Nordic council of ministers. New Nordic Nutrition Recommendation - focus on the whole diet [cited 2013 -03-12]. Available from: <http://www.slv.se/en-gb/Startpage-NNR/NNR5-News/A-draft-proposal-for-NNR-2012/>.

15. Kjaergaard M, Waterloo K, Wang CE, Almas B, Figenschau Y, Hutchinson MS, et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2012 Nov;201(5):360-8. PubMed PMID: 22790678. Epub 2012/07/14. eng.
16. Lazzeroni M, Serrano D, Pilz S, Gandini S. Vitamin d supplementation and cancer: review of randomized controlled trials. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2013 Jan 1;13(1):118-25. PubMed PMID: 23094929. Epub 2012/10/26. eng.
17. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2013 Feb 26;5(1):8. PubMed PMID: 23443033. Epub 2013/02/28. Eng.
18. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Jul;90(7):4119-23. PubMed PMID: 15855256. Epub 2005/04/28. eng.
19. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Jan;88(1):157-61. PubMed PMID: 12519845. Epub 2003/01/10. eng.
20. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000 Sep;72(3):690-3. PubMed PMID: 10966885. Epub 2000/09/01. eng.
21. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin d predict body mass index in the population of Northern Norway. *The Journal of nutrition*. 2003 Jan;133(1):102-6. PubMed PMID: 12514276. Epub 2003/01/07. eng.
22. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008 Dec;159(6):675-84. PubMed PMID: 19056900. Epub 2008/12/06. eng.
23. Major GC, Alarie FP, Dore J, Tremblay A. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low-calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *The British journal of nutrition*. 2009 Mar;101(5):659-63. PubMed PMID: 19263591. Epub 2009/03/06. eng.
24. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *The American journal of clinical nutrition*. 2009 May;89(5):1321-7. PubMed PMID: 19321573. Epub 2009/03/27. eng.
25. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2012 Jan;95(1):101-8. PubMed PMID: 22170363. Pubmed Central PMCID: PMC3238453. Epub 2011/12/16. eng.
26. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, Vafa M, Razaghi M, Dehghani S, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutrition journal*. 2012;11:78. PubMed PMID: 22998754. Pubmed Central PMCID: PMC3514135. Epub 2012/09/25. eng.
27. Zhu W, Cai D, Wang Y, Lin N, Hu Q, Qi Y, et al. Calcium plus vitamin D3 supplementation facilitated Fat loss in overweight and obese college students with very-low calcium consumption: a randomized controlled trial. *Nutrition journal*. 2013 Jan 8;12(1):8. PubMed PMID: 23297844. Epub 2013/01/10. Eng.

28. Zhou J, Zhao LJ, Watson P, Zhang Q, Lappe JM. The effect of calcium and vitamin D supplementation on obesity in postmenopausal women: Secondary analysis for a large-scale, placebo controlled, double-blind, 4-year longitudinal clinical trial. *Nutrition and Metabolism*. 2010 //;7.
29. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Więcek A, Mizia-Stec K, Nieszporek T, Zak-Gołaba A. Influence of calcium and vitamin D supplementation on weight and fat loss in obese women. *Obesity facts*. 2008 //;1(5):274-9.
30. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouuttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *The American journal of clinical nutrition*. 2007 Jan;85(1):54-9. PubMed PMID: 17209177. Epub 2007/01/09. eng.
31. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Wiecek A, Mizia-Stec K, Nieszporek T, Zak-Golab A. Influence of calcium and vitamin D supplementation on weight and fat loss in obese women. *Obesity facts*. 2008;1(5):274-9. PubMed PMID: 20054189. Epub 2008/01/01. eng.
32. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):157-63. PubMed PMID: 14726171. Epub 2004/01/17. eng.
33. Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin D. Brussels: 2002 SCF/CS/NUT/UPPLEV/38 Final.
34. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården - en handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2011.

## Granskningsmall för randomiserade studier

Författare	
År	
Artikelnummer	

Alternativet "uppgift saknas" används när uppgiften inte går att få fram från texten.

Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

A1. Selektionsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Användes en lämplig randomiseringsmetod?				
b) Om man har använt någon form av begränsning i fördelningsprocessen (ex block, strata, minimisering), är skälen till detta adekvata?				
*** c) Var grupperna väl balanserade vid studiens start avseende relevanta baslinjevärden?				
■ d) Kan man utesluta att avhopp/exklusion efter randomisering kan snedvrída resultaten med tanke på storlek och fördelning på avhoppet över grupperna?				
Kommentarer:				
A1. Bedömning av risk för selektionsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				
A2. Behandlingsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Var studiedeltagare blindade?				
b) Var behandlare/prövare blindade?				
c) Är följsamheten acceptabel?				
d) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den undersökta parametern?				
e) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den aktuella populationen?				
f) Är utfallet av valideringen acceptabel?				
g) Är resultaten justerade för mätfel i metoden för registrering av exponering?				
h) Har variationer i exponering över tid tagits med i analysen?				
■ i) Har deltagarna behandlats/exponerats på samma sätt bortsett från interventionen?				
Kommentarer:				
A2. Bedömning av risk för behandlingsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A3. Bedömningsbias (kritiska utfallsmått)	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är det kritiska utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?				
*** b) Var den som utvärderade resultaten blindad för vilken intervention som gavs?				
■ c) Är utfallet definierat på ett lämpligt sätt?				
d) Är utfallet identifierat/diagnosticerat med validerade mätmetoder?				
*** e) Var observatörsöverensstämmelsen acceptabel?				
*** f) Om det fanns obalanser i baslinjevariabler, har de korrigerats för på ett adekvat sätt i den statistiska analysen?				
g) Var tidpunkten för mätning lämplig?				
■ h) Är valet av mått för rapporterad effekt lämpligt?				
i) Är den analyserade populationen lämplig för den fråga som är föremål för studien?				
Kommentarer:				
A3. Bedömning av risk för bedömningsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				
A4. Bortfallsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
■ a) Är bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?				
■ b) Är bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?				
■ c) Är relevanta baslinjevariabler balanserade mellan avhoppare och icke avhoppare?				
■ d) Är den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat (ex PE, ITT)?				
Kommentarer:				
A4. Bedömning av risk för bortfallsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				





## Granskningsmall för observationsstudier och icke-randomiserade kontrollerade studier

Författare	
År	
Artikelnummer	

Alternativet "uppgift saknas" används när uppgiften inte går att få fram från texten.

Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

A1. Selektionsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är de observerade grupperna rekryterade på ett likartat sätt?				
b) Var grupperna väl balanserade vid studiens start avseende relevanta baslinjevärden?				
c) Om det fanns obalanser, har de korrigerats för på ett adekvat sätt i den statistiska analysen?				
d) Har författarna tagit hänsyn till eventuella skillnader i socioekonomisk status?				
e) Är den statistiska modellen adekvat?				
Kommentarer:				
A1. Bedömning av risk för selektionsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A2. Behandlingsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är följsamheten acceptabel?				
b) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den undersökta parametern?				
c) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den aktuella populationen?				
d) Är utfallet av valideringen acceptabel?				
e) Är resultaten justerade för mätfel i metoden för registrering av exponering?				
f) Har variationer i exponering över tid tagits med i analysen?				
g) Är risken låg för att deltagarna exponerats för annat än den undersökta exponeringen (kontaminering, självmedicinering m.m.)?				
Kommentarer:				
A2. Bedömning av risk för behandlingsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A3. Bedömningsbias (kritiska utfallsmått)	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är det kritiska utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?				
b) Var den som utvärderade resultaten blindad för studiedeltagarnas exponeringsstatus?				
c) Är utfallet definierat på lämpligt sätt?				
d) Är utfallet adekvat identifierat/diagnosticerat?				
e) Var observatörsöverensstämmelsen acceptabel?				
f) Är valet av mått för rapporterad effekt lämpligt (ex RR vs HR, kontinuerligt vs dikotomt, enskilda mått vs kompositmått)?				
Kommentarer:				

A3. Bedömning av risk för bedömningsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				
--	--	--	--	--

A4. Bortfallsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är bortfallet (loss to follow-up) tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?				
b) Är bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?				
c) Är relevanta baslinjevariabler balanserade mellan bortfalls- och analysgruppen?				
d) Är den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat?				
Kommentarer:				

A4. Bedömning av risk för bortfallsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				
---	--	--	--	--

A5. Summering: risk för bias	Låg	Måttlig	Hög
A1) Selektionsbias			
A2) Behandlingsbias			
A3) Bedömningsbias			
A4) Bortfallsbias			

Kommentarer:			
A5. Bedömning av risk för bias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög			





GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

**Sammanfattande Evidensformulär      Effektmått:**

RCT utgår från +++, kohortstudier utgår från ++. Sänk eller höj därefter graderingen utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, risk för publikationsbias och effektstorlek.

Tillstånd:	
Åtgärd:	
Effektmått:	
Ingående studier: RCT <input type="checkbox"/> (++++) Kohortstudier <input type="checkbox"/> (++) Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt <input type="checkbox"/> Antal studier:      Antal pt:	+ 4 alt. +2
<b>Studiedesign - Intern validitet</b> (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders)  <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar ( <i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i> ) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar ( <i>minska ett steg</i> ) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar ( <i>minska två steg</i> )  Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
<b>Överensstämmelse</b> (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?)  <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Viss heterogenitet ( <i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i> ) <input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet ( <i>minska ett steg</i> )	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien  
Institutionen för medicin  
Avdelningen för klinisk näringslära  
Dietistprogrammet, 2012/AW

Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:	
<b>Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen</b> (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)  <input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet <input type="checkbox"/> Viss osäkerhet ( <i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i> ) <input type="checkbox"/> Osäkerhet ( <i>minska ett steg</i> ) <input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet ( <i>minska två steg</i> )  Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
<b>Oprecisa data</b> (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt) - kohort  <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Vissa problem med precision ( <i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i> ) <input type="checkbox"/> Oprecisa data ( <i>minska ett steg</i> )  Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien  
Institutionen för medicin  
Avdelningen för klinisk näringslära  
Dietistprogrammet, 2012/AW

Osäkert underlag (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak) <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering <sup>1</sup> ) <input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias ( <i>minska ett steg</i> ) Kommentera grundvalen för nedgradering	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1
<b>Effektstorlek</b> Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan (Kohort) <input type="checkbox"/> Ej relevant <input type="checkbox"/> Stor effekt (RR<0,5 eller >2) (öka ett steg) <input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >5) (öka två steg) Kommentera grundvalen för uppgradering	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> +2
Kommentera andra viktiga aspekter som ska beaktas vid kategorisering av evidensstyrka/bedömning av vetenskapligt underlag, t.ex. stark dos-respons, allt-eller-ingen-effekter, confounders som maskerar del av effekt kan uppgradera evidensstyrkan. (kohort)	<input type="checkbox"/> +1
Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor) <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> 0
<b>Evidensstyrka</b> <input type="checkbox"/> Hög (++++) <input type="checkbox"/> Måttlig (+++) <input type="checkbox"/> Låg (++) <input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)	