

# **Vitamin D-supplementering har ingen effekt på HDL och LDL hos postmenopausala kvinnor**

**- en systematisk översiktsartikel**

**Matilda Grynge och Rebecka Metz**

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Frode Slinde

Examinator: Helen Lindqvist

2016-04-07

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Sammanfattning

**Titel:** Vitamin D-supplementering har ingen effekt på HDL och LDL hos postmenopausala kvinnor - en systematisk översiktsartikel  
**Författare:** Matilda Grynge och Rebecka Metz  
**Handledare:** Frode Slinde  
**Examinator:** Helen Lindqvist  
**Linje:** Dietistprogrammet, 180/240 hp  
**Typ av arbete:** Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp  
**Datum:** 2016-04-07

*Bakgrund:* Kvinnor som har genomgått menopaus har en markant ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom jämfört med innan genomgången menopaus. Dyslipidemi, som bland annat kan karaktäriseras av höga nivåer av LDL respektive låga nivåer av HDL, är en riskfaktor för att utveckla hjärt- kärlsjukdom. Låga nivåer av 25(OH)D har sammankopplats med ökad risk för både sjuklighet och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom.

*Syfte:* Syftet är att undersöka om det finns tillräckligt med vetenskapligt underlag för att kunna rekommendera supplementering med vitamin D för att förbättra serumnivåer av HDL- respektive LDL-kolesterol hos postmenopausala kvinnor och på så vis minska risken för hjärt-kärlsjukdom.

*Sökväg:* Två systematiska sökningar i databaserna *Pubmed* och *Scopus* genomfördes. De sökord som användes var "vitamin D supplementation", "cholecalciferol", "D3", "ergocalciferols", "1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D", "vitamin D", "alfacalcidol", "D2", "1,25-dihydroxyvitamin D", "1-alpha-hydroxycholecalciferol D", "lipids", "cholesterol", "postmenopaus\*" och "menopaus". I *Scopus* lades även "RCT", "randomized controlled trial", "human", "women" och "supplement" till.

*Urvalskriterier:* Sökningarna var begränsade till RCT studier på friska postmenopausala kvinnor där effekten av vitamin D-supplementering på HDL respektive LDL har jämförts med en kontroll.

*Datainsamling och analys:* De utvalda artiklarna kvalitetsgranskades med hjälp av GRADE-systemet med SBU:s *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*. Evidensen sammanvägdes sedan med hjälp av Göteborgs universitets sammanfattande evidensformulär, *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*.

*Resultat:* Tre RCT-studier med 320, 489 respektive 305 postmenopausala kvinnor har granskats. En av studierna pågick i tolv månader och de övriga två studierna pågick i 36 månader. Ingen av de tre studierna kunde påvisa någon effekt av supplementering med vitamin D på HDL eller LDL.

*Slutsats:* Det finns hög evidens (++++) för att supplementering med vitamin D inte påverkar serumnivåer av varken HDL- eller LDL-kolesterol hos friska postmenopausala kvinnor.

*Keywords:* lipoprotein, HDL, LDL, hjärt-kärlsjukdom, postmenopausal, vitamin D, supplementering

## Abstract

Title: Vitamin D supplementation has no effect on HDL and LDL in postmenopausal women - a systematic review  
Author: Matilda Grynge and Rebecka Metz  
Supervisor: Frode Slinde  
Examiner: Helen Lindqvist  
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS  
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp  
Date: April 7, 2016

---

*Background:* Postmenopausal women have a significantly increased risk of cardiovascular disease compared to before undergoing menopause. Dyslipidemia, which among other things can be characterized by high levels of LDL and low levels of HDL, is a risk factor for developing cardiovascular disease. Low levels of 25(OH)D have been associated with increased risk of both morbidity and mortality from cardiovascular disease.

*Objective:* The aim is to investigate whether there is enough scientific evidence to recommend vitamin D supplementation for improving serum HDL and LDL in postmenopausal women and thus reduce the risk of cardiovascular disease.

*Search strategy:* Two systematic searches in PubMed and Scopus were conducted. The keywords used was "vitamin D supplementation", "cholecalciferol", "D3", "ergocalciferols", "1 $\alpha$  - hydroxyvitamin D", "Vitamin D", "alfacalcidol", "D2", "1,25-dihydroxyvitamin D", "1 -alpha-hydroxycholecalciferol D", "lipids", "cholesterol", "postmenopaus\*" and "menopausal ". In Scopus, the keywords "RCT", "randomized controlled trial", "human", "women" and "supplement" were also added.

*Selection criteria:* The searches were limited to RCT:s in healthy postmenopausal women, comparing the efficacy of vitamin D supplementation on serum HDL and LDL compared to a control group.

*Data collection and analysis:* The quality of the selected articles was assessed using the GRADE system *Form for quality review of randomized trials*, produced by SBU. The compiled evidence was then assessed with the help of the University of Gothenburg's summary of evidence form, *Foundation for the compiled evidence according to GRADE*.

*Main results:* Three RCT:s with 320, 489 and 305 postmenopausal women has been reviewed. The shortest study duration was twelve months, and the other two studies lasted 36 months. None of the three studies could demonstrate any effect of supplementation with vitamin D on HDL or LDL.

*Conclusions:* There is high evidence (+++++) that supplementation with vitamin D does not have an effect on serum levels of HDL cholesterol or LDL cholesterol in healthy postmenopausal women.

*Keywords:* lipoprotein, HDL, LDL, cardiovascular disease, postmenopausal, vitamin D, supplementation

## Förkortningar

1,25-dihydroxyvitamin D3	calcitriol
25(OH)D3	calcifediol
D2	ergocalciferol
D3	cholecalciferol
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. En mall för sammanvägd granskning av vetenskapligt underlag
HDL	high density lipoprotein
HRT	hormone replacement therapy
IDL	intermediate density lipoprotein
ITT	intention to treat
LDL	low density lipoprotein
MANOVA	multivariate analysis of variance
MeSh	Medical Subject Headings
mg/dl	milligram per deciliter
µg	microgram
mm hg	millimeter kvicksilver
mmol/L	millimol per liter
NNR	Nordiska näringsrekommendationer
PP	per protocol
PTH	parathyroidea hormon
RCT	randomized controlled trials – randomiserad kontrollerad studie
SBU	statens beredning för medicinsk och social utvärdering
TG	triglycerider
UL	upper limit
VLDL	very low density lipoprotein

## Ordförklaringar

Amenorré	Frånvaro av tre eller fler menstruationer
Arteroskleros	En progressiv förfettning av artärerna
Cyproterone acetate	Ett syntetiskt steroidhormon som i huvudsak används som
Dyslipidemi	Onormala halter av lipider i blodet
Estradiol valerate	Ett syntetiskt hormon som liknar östrogen en antiandrogen, men kan även användas som ett progesteron eller antigonadotropin
Friedewalds formel	$(LDL = \text{total kolesterol} - HDL - (0,45 \times TG))$ [17]. Formel för att räkna ut LDL-kolesterolnivån
Hydroxyleras	Det är en oxidation. Processen då minst en väteatom i ett kolväte ersätts av en OH-grupp.
Kylomikroner	Stora lipoproteinpartiklar
Lipoprotein	Proteiner som transporterar lipider i blodet
Malabsorption	Otillräcklig absorption av näringsämnen i mag-tarmkanalen som kan leda till näringsbrist
Menopaus	Den sista menstruationen
Osteoporos	Benskörhet på svenska. En sjukdom som minskar bentätheten och ökar risken för benbrott
Perimenopausal	Tidsperioden under vilken en kvinna genomgår menopaus
Postmenopaus	Tiden efter att menstruationerna upphört
Premenopausal	Tidsperioden innan genomgången menopaus
Progesteron	Ett steroidhormon som förekommer hos både män och kvinnor
Provitamin	En substans som omvandlas till ett vitamin i kroppen
Pubmed	En tjänst framtagen av National Library of Medicine och omfattar databasen Medline , och täcker områdena

	biomedicin , omvårdnad, odontologi , veterinärmedicin och hälso- och sjukvårdssystemet.
Scopus	Tvärvetenskaplig databas som omfattar medicin, samhällsvetenskap, konst, humaniora och facklitteratur
Serumlipider	Blodfetter
Snowballing	En teknik som används för att utöka ett forskningsunderlag. I detta fall en sökning av artiklar via referenslistor.
Statiner	Läkemedel som sänker kolesterolhalten i blodet (HMG-CoA reductashämmare)
Supplementering	Extra tillskott av vitaminer eller mineralämnen
Totalkolesterol	Summan av HDL, LDL och VLDL
Östrogen	Kvinnligt könshormon

## Innehållsförteckning

<b>Introduktion/Bakgrund</b> .....	1
<b>Sambandet mellan serumlipider och hjärt-kärlsjukdom</b> .....	1
<i>Tabell 1, Kriterier för dyslipidemi (21)</i> .....	2
<b>Vitamin D</b> .....	2
<b>Syfte</b> .....	3
<b>Frågeställning</b> .....	3
<b>Metod</b> .....	3
<b>Inklusions- och exklusionskriterier</b> .....	4
<b>Datainsamlingsmetod</b> .....	4
<i>Tabell 2, Beskrivning av litteratursökningen</i> .....	4
<b>Databearbetning</b> .....	5
<b>Granskning av relevans och kvalitet</b> .....	6
<b>Resultat</b> .....	6
<b>Wood et al, 2012</b> .....	6
<i>Studiekvalitet: Hög</i> .....	6
<b>Sai et al, 2011</b> .....	7

<b>Tuppurainen et al, 1995 samt Heikkinen et al, 1997</b> .....	9
<i>Tabell 3, Resultat av Heikkinen et al</i> .....	10
<i>Tabell 4, Sammanfattande beskrivning av studierna</i> .....	11
<b>Evidensgradering</b> .....	12
<i>Tabell 5, Evidensstyrka för HDL</i> .....	12
<i>Tabell 6, Evidensstyrka för LDL</i> .....	12
<b>Diskussion</b> .....	13
<b>Metoddiskussion</b> .....	13
<b>Resultatdiskussion</b> .....	14
<b>Power</b> .....	14
<b>Definition av menopaus</b> .....	15
<b>Åldersskillnader</b> .....	15
<b>Dos och rekommenderat intag</b> .....	15
<b>Serumkoncentration av 25(OH) D</b> .....	16
<b>Effekt av vitamin D i kombination med hormonbehandling</b> .....	17
<b>Eventuella negativa effekter</b> .....	17
<b>Mätmetoder</b> .....	18
<b>Slutsatser</b> .....	18
<b>Referenser</b> .....	19
<b>Bilaga 1</b> .....	22

## Introduktion/Bakgrund

Kvinnor som har genomgått menopaus har en markant ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom jämfört med innan genomgången menopaus på grund av en ofördelaktig förändring i lipoproteinprofilen [1]. Förändringen i lipoproteinprofilen hos postmenopausala kvinnor beror troligtvis på en minskning av kroppens eget östrogen. Detta har lett till antagandet att hormonterapi kan minska risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom [1]. Flertalet observationsstudier [2, 3] har rapporterat en lägre risk för hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor som behandlas med östrogen. Både kohortstudier och kliniska studier har visat att behandling med östrogen kan sänka både total kolesterol, low density lipoproteins (LDL), höja high density lipoproteins (HDL) samt sänka triglycerider och därmed bidra till en skyddande effekt mot hjärt-kärlsjukdom [4-9]. Studier har dock visat på att östrogenets positiva effekt på blodlipiderna kan avta med tiden [10]. Substitutionsbehandling med hormoner som östrogen används dock inte som förebyggande behandling mot hjärt-kärlsjukdom utan används i egenskap av symtomlindrare vid klimakteriebesvär så som svettningar och värmevallningar [11]. Att hormonbehandlingen visat sig ha en positiv effekt på blodlipiderna är en positiv bieffekt [1].

Kvinnor som befinner sig i klimakteriet, som är synonymt med menopausen, kan delas in i fyra olika grupper; postmenopausal, kirurgisk eller annan anledning till amenorré, perimenopausal, och premenopausal (12). Det finns ingen rådande standarddefinition för postmenopausal vilket gör det komplext att forska kring denna grupp. Breast Cancer Surveillance Consortium definierar postmenopausal som kvinnor  $\geq 55$  år eller som själva rapporterar att de är i naturlig menopaus, eller har båda äggstockarna bortopererade eller att de använder hormonterapi eller att det gått tolv månader sedan sista menstruationen (12).

### Sambandet mellan serumlipider och hjärt-kärlsjukdom

Lipoprotein är den form i vilken fett transporteras i kroppen (13). Det finns fem huvudsakliga typer av lipoproteiner; kylomikroner, very low density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein (IDL), low density lipoprotein (LDL) och high density lipoprotein (HDL). Som framgår av namnen på dessa lipoproteiner klassificeras de efter sin densitet. Ju högre densitet ett lipoprotein har desto större andel protein innehåller det i förhållande till mängden fett. Det är dessa lipoproteiner som transporterar kolesterolet i kroppen (13).

Dyslipidemi, som bland annat kan karaktäriseras av höga nivåer av LDL respektive låga nivåer av HDL (se tabell 1 *Kriterier för dyslipidemi*), är en riskfaktor för att utveckla hjärt- kärlsjukdom (13). Dyslipidemi kan öka risken för arterioskleros, som är en stor riskfaktor för hjärtinfarkt och stroke (15). Genom att sänka LDL-nivåer hos personer med dyslipidemi kan hjärt-kärlsjukdom förebyggas (15). Låga nivåer av HDL tros vara en ännu bättre indikator för ökad risk för hjärt-kärlsjukdom (17), dock är det inte möjligt att höja HDL med läkemedelsbehandling, läkemedlen kan endast sänka LDL. Däremot går det att höja HDL-nivåerna med livsstilsinterventioner så som kostinterventioner och fysisk aktivitet (15). Sammansättningen av de olika lipoproteinerna analyseras i ett blodprov. Lipidstatus kan analyseras direkt i blodprov men LDL- kolesterol räknas ofta ut med Friedewalds formel ( $LDL = \text{total kolesterol} - HDL - (0,45 \times TG)$ ) (18)



Arterioskleros är ett resultat av fettilagring på artärens insida som orsakar en inflammation i kärlväggen (15). Fettet som lagras in på artärens insida är framförallt LDL-kolesterol. Detta leder till att det bildas plack på insidan av kärlen som i sin tur orsakar förträngningar. Detta plack förkalkas slutligen och försämrar blodflödet eller lossnar och fastnar i någon annan del av kärlsystemet och orsakar en propp (19). LDL transporterar kolesterol från levern, där det finns lagrat, ut i kroppen medan HDL, som brukar kallas för ”det goda kolesterolet”, transporterar kolesterolet tillbaka till levern där det omvandlas till gallsalter. Därför är det eftersträvänsvärt att ha ett högt HDL och ett lågt LDL (20).

**Tabell 1, Kriterier för dyslipidemi (21)**

	Män	Kvinnor
<b>Total kolesterol</b>	>8,0 mmol/L	>8,0 mmol/L
<b>LDL</b>	>6,0 mmol/L	>6,0 mmol/L
<b>HDL</b>	<1,0 mmol/L	<1,3 mmol/L
<b>TG</b>	>1,7 mmol/L	>1,7 mmol/L
<b>ApoB/ApoA1</b>	>0,8	>0,7

Serum-kolesterol kan även mätas i mg/dl. För att omvandla mg/dl till mmol/l multipliceras värdet för mg/dl med 0,0259 (21)

## Vitamin D

Vitamin D är ett näringsämne som kan tas upp både från maten vi äter men också syntetiseras i huden. I huden bildas cholecalciferol (D<sub>3</sub>) genom att 7-dehydrokolesterol omvandlas med hjälp av solens ultravioletta ljus (23). I tarmen absorberas vitamin D från maten som då är i formen ergocalciferol (D<sub>2</sub>) eller cholecalciferol (D<sub>3</sub>) (23). Dessa provitaminer transporteras sedan till levern där de hydroxyleras till 25(OH)D<sub>3</sub> (calcifediol). Därifrån transporteras det vidare till njurarna där det omvandlas till 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Denna form kallas även calcitriol och är ett aktivt hormon som är inblandat i flera av kroppens funktioner. Det reglerar bland annat absorptionen av kalcium i tunntarmen och omsättningen av kalcium i kroppen tillsammans med parathyroidea hormon (PTH) (23).

För att bedöma vitamin D-nivåerna i kroppen mäts 25(OH)D i serum. Låga nivåer av 25(OH)D har sammankopplats med ökad risk för både sjuklighet och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom. Vid supplementering med Vitamin D har det påvisats en minskad totaldödlighet (24). Låga koncentrationer av serum 25(OH)D har även förknippats med fler hjärt-kärlhändelser och cerebrovaskulär dödlighet enligt flera observationsstudier (24-31).

Nordiska näringsrekommendationer 2012 (NNR) rekommenderar alla över 60 år som inte vistas i större utsträckning utomhus, samt alla över 75 år, ett intag på 20µg vitamin D dagligen (33). Ett flertal studier visar på att supplementering med vitamin D kan minska risken för benbrott hos äldre kvinnor. Därför används ofta vitamin D-tillskott tillsammans med kalcium som tillägg till andra läkemedel mot osteoporos (34). Postmenopausala kvinnor drabbas i mer eller mindre

omfattning av osteoporos när kroppens eget östrogen minskar. Detta beror på att östrogen hos den yngre kvinnan hämmar bennedbrytningen (34).

## **Problemformulering**

Hjärt-kärlsjukdom är en av de största dödsorsakerna i Sverige liksom i resten av världen. Kvinnor har ett fördrojt insjuknande i hjärt-kärlsjukdom, i förhållande till män, med cirka tio år på grund av att det kvinnliga könshormonet östrogen har en skyddande effekt på blodfetterna. Efter menopaus minskar östrogenet och risken för att få dyslipidemi ökar (1). Behandling med serumkolesterolsänkande läkemedel har inte en påvisad effekt på incidensen av koronarsjukdom hos medelålders kvinnor till skillnad från den effekt de har hos män. Statiner (läkemedel för behandling av höga blodfetter) har en sänkande effekt på LDL. Dock är det främst HDL-nivåer som sänks hos kvinnor efter menopaus och den riskfaktorn förbättras då inte av läkemedel (17). De senaste åren har flera studier rapporterat om ett samband mellan låga serumnivåer av vitamin D och en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Exakt vilka egenskaper vitamin D har som påverkar mekanismerna bakom insjuknandet i hjärt-kärlsjukdom är ännu inte fastställda (23).

I och med att postmenopausala kvinnor ofta ordineras vitamin D, som en del av behandlingen mot osteoporos (34), skulle en positiv effekt på blodfetterna innebära en dubbel vinning av behandling med vitamin D hos denna population. Om supplementering med vitamin D däremot skulle påvisa en negativ effekt på blodfetterna är även detta viktigt att undersöka på grund av det rekommenderade användandet av vitamin D för denna patientgrupp. Vidare har äldre personer en nedsatt förmåga att syntetisera vitamin D från solen (33). Ett stort intag av mediciner som också är vanligt vid ökad ålder kan också påverka upptaget av olika vitaminer, mineraler och spårämnen, däribland vitamin D (33).

## **Syfte**

Syftet med denna översiktsartikel är att undersöka om det finns tillräckligt med vetenskapligt underlag för att kunna rekommendera vitamin D-supplementering för att förbättra HDL-/respektive LDL-nivåerna hos postmenopausala kvinnor och på så vis minska risken för hjärt-kärlsjukdom.

## **Frågeställning**

Har supplementering med vitamin D någon effekt på LDL-/ respektive HDL-nivåerna hos friska postmenopausala kvinnor?

## **Metod**

Denna systematiska översiktsartikel baseras på studier om supplementering med vitamin D hos postmenopausala kvinnor, med effekt på HDL och LDL som utfallsmått. Litteratursökningar genomfördes i databaserna PubMed och Scopus för att identifiera studier som svarar på frågeställningen; *har vitamin D-supplementering någon effekt på LDL-/ respektive HDL-nivåerna hos postmenopausala kvinnor?*

## Inklusions- och exklusionskriterier

Endast studier på engelska och svenska med en RCT-design har inkluderats i denna systematiska översiktsartikel. Supplementering med vitamin D som intervention, oavsett form av vitamin D och dos, var också ett inklusionskriterium. Studier där vitamin D i form av livsmedel använts exkluderades. Även studier där interventionen var vitamin D- supplementering i kombination med något annat supplement har exkluderats. Endast studier som mätt båda effektmåten HDL- och LDL-kolesterol har inkluderats och studiepopulationen var friska postmenopausala kvinnor.

## Datainsamlingsmetod

Först genomfördes preliminära sökningar i PubMed och Scopus för att identifiera lämpliga sökord. Vilka sökord som har använts presenteras i tabell 2, *Beskrivning av litteratursökningen*. När samtliga relevanta sökord hade identifierats genomfördes två stora sökningar, en i PubMed och en i Scopus den 27 januari 2016. Sökningarna gav totalt 638 träffar, 307 i PubMed och 331 i Scopus. I referenserna till artikeln av Muldowney et al (35) hittades ytterligare en artikel, av Scragg et al (36), genom så kallad snowballing.

**Tabell 2, Beskrivning av litteratursökningen**

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	Pubmed	2016-01-27	("vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR D3 OR ergocalciferols OR 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D OR vitamin D OR alphacalcidol OR D2 OR 1,25-dihydroxyvitamin D OR 1-alpha-hydroxycholecalciferol D) AND (lipids OR cholesterol) AND (postmenopaus* OR menopaus*)	Clinical trials, Humans, Adults: +19 years	307	7	(1, 10, 21, 23, 35, 37, 38)
2	Scopus	2016-01-27	( cholecalciferol OR "vitamin D supplementation" OR d3 OR d2 OR cholecalciferol OR ergocalciferols OR 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin d OR 1-alpha-hydroxycholecalciferol d OR 1,25-	Article, journals, language: English	331	1 (4)	(36) ((21, 23, 35, 38)

			dihydroxyvitamin d OR vitamin d OR alphacalcidol ) AND ( lipids OR cholesterol ) AND ( postmenopaus* OR menopaus* ) AND ( rct OR randomized controlled trial ) AND human AND women AND supplement*				
-	-	2016-01-27	Snowballing	-	1	1	(36)
<b>Totalt antal studier:</b>					639	9	

\* Dubletter redovisas inom parentes

## Databearbetning

Rubriker lästes igenom för samtliga 639 artiklar, samt abstract i de fall det inte gick att avgöra en artikels relevans enbart på titeln. Nio artiklar identifierades som uppfyllde de uppsatta kriterierna.

Artikeln av Scragg et al (36) valdes först ut efter genomläsning av abstract och beställdes via Göteborgs Universitetsbibliotek, eftersom artikeln inte fanns tillgänglig online i fulltext. Efter genomläsning i fulltext framgick det att artikeln inte uppfyllde inklusionskriterierna. Studien var gjord på både män och kvinnor, och data presenterades inte separat för män och kvinnor. Det gick därför inte att utläsa resultaten endast för de postmenopausala kvinnorna som ingick i studien.

Även studien av Myrup et al (23) lästes i fulltext i Biomedicinska Bibliotekets arkiv eftersom inte heller denna artikel fanns tillgänglig online. Den uteslöts efter genomläsning på grund av att den inte innefattade LDL som effektmått. Vidare var bortfallet för stort (34,5 %), grupperna var mycket små och bortfallet var väldigt ojämt fördelat mellan grupperna. På grund av dessa brister bedömdes den inte heller hålla måttet för att inkluderas i den systematiska översikten. Studien av Catalano et al (35) uteslöts på grund av att det inte var en RCT. Då återstod artiklarna av Sai et al (1), Wood et al (21), Muldowney et al (35), de två artiklarna av Heikkinen et al (10) samt Tuppurainen et al (37). Efter genomläsning av de återstående sex artiklarna framkom det att tre av dem (10, 37, 38) publicerade resultat från samma studie. En utav dessa tre, Heikkinen et al (39), kunde uteslutas då studien endast har granskat effekten av hormonbehandling. De två kvarvarande artiklarna av Heikkinen et al samt Tuppurainen et al (10, 37) har därför granskats som en studie.

## Granskning av relevans och kvalitet

Fyra studier granskades individuellt med hjälp av *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*, utformad av Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU) (41). I mallen granskades risken för systematiska fel gällande selektion, behandling, bedömning, bortfall, rapportering och intressekonflikter. Varje studie granskades en gång per utfallsmått, det vill säga en gång för utfallsmåttet HDL och en gång för utfallsmåttet LDL. Granskningen genomfördes gemensamt av de två artikelförfattarna till denna systematiska översikt. Varje fråga utforskades grundligt och diskuterades varpå de två artikelförfattarna kom överens om ett svar. Den sammanlagda risken för bias inom respektive område graderades antingen som låg, medelhög eller hög. Utifrån detta gjordes slutligen en sammanfattande bedömning av risken för systematiska fel i studien som helhet, med låg, medelhög eller hög risk för bias. Efter granskningen uteslöts studien av Muldowney et al (35) på grund av att data inte redovisades separat för kvinnor och män. Efter granskning av studien av Sai et al (1) upptäcktes det att bortfallet var så pass stort i två av fyra grupper i studien (de två grupper som fick hormonbehandling) att utfallet hos dessa två grupper har exkluderats från granskningen .

För de tre studier som återstod gjordes en sammanvägd bedömning för evidensen för effekten av supplementering med vitamin D på HDL- respektive LDL-kolesterol. Denna sammanvägda evidensbedömning gjordes med hjälp av Göteborgs Universitets mall *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE* (se bilaga 1). Evidensstyrkan för respektive effektmått kunde sedan bedömas som hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

## Resultat

Resultatet baseras på tre RCT-studier som presenteras nedan samt i tabell 4, *Sammanfattande beskrivning av studierna*.

### Wood et al, 2012

*Studiekvalitet: Hög*

*Titel: Vitamin D 3 Supplementation Has No Effect on Conventional Cardiovascular Risk Factors: A Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled RCT*

En RCT-studie, utförd i Aberdeen, Storbritannien år 2009 och publicerad 2012 i *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Studien var randomiserad och dubbelblindad. I studien ingick 305 friska postmenopausala kvinnor med en medelålder på 63,8 år. Deltagare som sedan tidigare hade diagnostiserats med hjärt-kärlsjukdom uteslöts, liksom deltagare med diabetes, astma, malabsorption, högt blodtryck uppmätt till >160 mm hg systoliskt eller 99 mm hg diastoliskt. Andra uteslöts på grund av svårigheter att svälja tabletter eller kapslar, om de tog andra läkemedel eller supplement som kunde påverka de variabler som skulle mätas i studien. Även rökare samt personer med onormala blodvärden uteslöts ur studien.

Metod: Studiedeltagarna delades in i tre grupper. Grupp 1 fick 10 µg cholecalciferol/dag. Grupp 2 fick 25 µg cholecalciferol/dag. Grupp 3 fick placebo. De primära utfallsmåtten var serumlipider, insulinresistens, inflammatoriska biomarkörer och blodtryck. HDL och LDL mättes i mg/dl. Serumkoncentrationen av totalkolesterol och HDL mättes med ADVIA 2400 Chemistry System (Siemens) och LDL beräknades med hjälp av Friedewalds formel ( $LDL\text{-Chol} = \text{Chol} - (\text{HDL}\text{-Chol} + 0.45 * \text{TG})$ ). Studien pågick under ett år där uppföljning skedde med ett två månaders intervall. Deltagarna tilldelades kapslar vid varje besök och instruerades att ta en kapsel dagligen i samband med frukost. Följsamheten kontrollerades vid varje besök genom att kapslarna räknades. Studiedeltagarna instruerades att inte ta några andra kosttillskott som innehöll vitamin D under studietiden. Under studiens gång valde 40 personer (13 %) att avbryta sitt deltagande. Följsamheten hos de som fullföljde studien var 95 %. Resultaten har analyserats både som intention to treat (ITT) och per protocol (PP). Båda analyserna gav samma resultat.

Resultat: Enligt baslinjedata hade grupp 3 (placebo) signifikant lägre serumnivåer av total- och LDL-kolesterol ( $P < 0,05$ ). ITT-analysen visade förändringar från baslinje för samtliga primära utfallsmått, inklusive HDL- och LDL-kolesterol, inom respektive grupp men inte mellan grupperna efter 12 månader. PP-analysen visade signifikanta skillnader i HDL- och LDL-kolesterol mellan säsongerna, men efter justering för potentiella confounders (mätningar vid baseline för vikt, puls, serumkalcium (justerat för albumin), serum 25(OH)D, fysisk aktivitetsnivå, midjemått och greppstyrka) kvarstod ingen skillnad. Resultaten var samma oavsett analys enligt ITT eller PP.

*HDL:* Studien visade inga signifikanta skillnader mellan grupperna efter 12 månader varken ojusterat ( $P < 0,97$ ) eller justerat ( $P < 0,94$ ).

*LDL:* Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna efter 12 månader. Ojusterat:  $P < 0,28$ . Justerat:  $P < 0,21$ .

Kvalitetsbedömning: Den sammanvägda risken för systematiska fel, för utfallsmåtten HDL och LDL, bedömdes vara låg. Studien var väl genomförd och väl redovisad i artikeln. Trots att det skiljde sig i baslinjedata för LDL-kolesterol mellan grupperna, då placebogruppen hade ett signifikant lägre LDL-kolesterol, har detta hanterats väl då det inte längre fanns signifikanta skillnader mellan grupperna efter justering för upprepade mätningar enligt MANOVA. Trots att det var oklart om behandlare i studien var blindade ansågs inte att det var skäl nog att höja risken för behandlingsbias från låg till medelhög då behandlarna inte mer än marginellt kunde påverka slutresultatet. Det var även oklart om de som avbröt sitt deltagande i studien och de som fullföljde hade balanserade baslinjedata. Men eftersom det har gjorts både en ITT-analys och en PP-analys över resultaten, som innefattar skillnaden mellan baslinjedata och samtliga besök inom grupperna likväl som skillnaden mellan grupperna, och båda analyserna har gett samma resultat, så var inte detta skäl nog för att höja risken för bortfallsbias.

## **Sai et al, 2011**

*Studiekvalitet: Hög*

Titel: *Effect on hormone therapy and calcitriol on serum lipid profile in postmenopausal older women: association with estrogen receptor- $\alpha$  genotypes*

En RCT-studie utförd i Creighton, USA. Artikeln publicerades 2011 i *Menopause*, The Journal of The North American Menopause Society. 489 kvinnor i åldrarna 65 till 77 år deltog i denna tre år långa studie. Det primära syftet med studien var att undersöka effekten av östrogen, progesteron och calcitriol hos postmenopausala kvinnor med livmoder respektive utan livmoder jämfört med placebo. Primära utfallsmått var bentäthet, biokemiska markörer för benomsättning, fallrisk samt frakturer. Kvinnorna randomiserades in i fyra olika grupper; Grupp ett: Hormonterapi + calcitriol, grupp två: hormonterapi, grupp tre: calcitriol, grupp fyra: placebo. På grund av det höga bortfallet i hormongrupperna har, som tidigare nämnts i metoddelen, endast utfallet i grupp tre och fyra granskats. Grupp tre fick den aktiva formen av vitamin D i form av 0,25ug calcitriol/dag (Rocatrol). Av de 489 kvinnor som rekryterades vid studiestart kom 416 kvinnor på det sista uppföljningstillfället efter 36 månader. Av dessa 416 kvinnor uppfyllde 337 kvinnor följsamhetskraven på >80%. Följsamheten kontrollerades genom räkning av kapslar. Total-kolesterol samt HDL i serum mättes med hjälp av en Vitros 750 och Vitros 950 kemisk analysator (Ortho-clinical Diagnostics). LDL-kolesterol räknades ut genom ekvationen total kolesterol - (HDL + VLDL).

Resultat: I baslinjedata fanns inga signifikanta skillnader i HDL eller LDL mellan grupperna. I ITT-analysen hade HDL minskat i calcitriol-gruppen och ökat i placebogruppen. Ingen signifikant skillnad uppmättes dock mellan grupperna. I placebogruppen och i calcitriolgruppen hade LDL minskat ( $P<0.05$ ). Efter justering för confounders (ålder, vikt, BMI och kostfaktorer) hade LDL ökat i båda grupperna ( $P<0.05$ ). Inte heller med LDL som utfallsmått kunde det påvisas en signifikant skillnad mellan grupperna.

Kvalitetsbedömning: Risken för systematiska fel bedömdes vara låg. Risken för behandlingsbias har graderats som låg även om deltagarna har behandlats olika. De deltagare som hade ett kalciumintag på under 500mg/dag har erhållit råd från en dietist för att uppnå ett intag på 1000 mg/dag. Detta påverkar dock inte effekten av vitamin D och på så vis inte heller de utfallsmått som studerats i denna översiktsartikel. Hur många kvinnor som har fått råd om kalciumintag och i vilka olika interventionsgrupper de tillhör framgår inte heller. Därför bedömdes risken för behandlingsbias i studien som låg.

Vidare är det oklart om de som bedömer utfallet är opartiska. I artikeln anger de att den ena författaren, J.C. Gallagher, varit konsult åt och agerat som talesperson åt läkemedelsföretagen Pfizer och Roche. Men eftersom endast effekten av calcitriol jämfört med placebo har utvärderats och hormonpreparaten uteslutits bedömdes risken för intressekonfliktsbias som låg. Däremot har författarna inte gjort en korrekt ITT-analys. De har analyserat data både enligt ITT och PP vilket i sig är bra, men i den ITT-analys de utfört har de endast inkluderat de 416 kvinnor som kom till det sista uppföljningsbesöket. Därmed har de inte gjort en ITT-analys för samtliga 489 kvinnor som randomiserats vid studiens start. Därmed bedömdes risken för bedömningsbias som medelhög, på grund av dessa två punkter.

Trots det faktum att bortfallet skiljde sig åt med 10 % mellan grupperna samt det faktum att de inte redovisat för baslinjevariabler för de som inte fullföljt studien har risken för bortfallsbias bedömts som låg. Detta då ett mer jämt fördelat avhopp grupperna emellan inte hade påverkat utfallet annorlunda då p-värdet var långt ifrån signifikant. Efter avhopp skiljde antalet deltagare inte nämnvärt grupperna emellan (86 deltagare i interventionsgruppen och 96 deltagare i

placebogruppen). Det bedömdes vara låg risk för rapporteringsbias, trots det faktum att studieprotokoll inte kunde hittas. Däremot ansågs intressekonfliktsbias vara medelhög då andreförfattaren, J.C. Gallagher har anlåtats som konsult åt läkemedelsföretagen Pfizer och Roche. Finansieringen av studien var däremot statlig, *National Institutes of Health Funds*.

### **Tuppurainen et al, 1995 samt Heikkinen et al, 1997**

#### *Studiekvalitet: Medelhög*

Tuppurainen et al och Heikkinen et al är två artiklar som båda publicerar resultat från samma studie som utfördes i Kuopio, Finland. I artikeln Tuppurainen publiceras resultat efter tolv månader och i artikeln av Heikkinen et al publiceras resultat från samma studiepopulation från en längre uppföljning efter tre år.

Titlar: Tuppurainen et al, 1995, *Does vitamin D3 have negative effects on serum levels of lipids? A follow-up study with a sequential combination of estradiol valerate and cyproterone acetate and/or vitamin D3.*

Heikkinen et al, 1997, *Long-term vitamin D 3 supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy.*

Metod: Studien är en RCT utförd på en Subgrupp av Kuopio Osteoporosis risk factor and Prevention Study och utfördes i Finland. Artiklarna publicerades 1995 i *Maturitas - Journal of the Climacteric and Postmenopaus* respektive 1997 i *European Journal of Endocrinology*. Syftet med studien var att undersöka effekten av hormonterapi och cholecalciferol på serumlipider och bentäthet. 464 postmenopausala kvinnor med en medelålder på 52,7 år randomiserades till 4 olika grupper:

HRT: Kombinerad hormonterapi (estradiol valerate och cyproterone acetate)

D3: Vitamin D, cholecalciferol (7,5 µg/dag), inget intag under juni-augusti (D-Calsor®, Orion Ltd);

HRT + D3: Kombinerat A + B.

Placebo: Calcium lactate 500 mg/dag innehåller 93mg Ca<sup>2+</sup> Calcium (Lactate, Rohto Ltd).

Följsamheten var god och följdes upp med hjälp av standardiserade frågor vid besökstillfällena. Totalkolesterol och HDL har mätts med en enzymatisk metod (CHOD-PAP) och analyserats i en Hitachi 705 (Boehringer Mannheim, Germany). LDL räknades ut med Friedewalds ekvation (18) (LDL- Chol=Chol (HDL-Chol+0.45 \* TG). HDL och LDL har mätts i mmol/liter.

Vid uppföljningen efter tolv månader var 402 kvinnor kvar i studien. Resultaten vid 24 och 36 månader baseras på mätningarna hos de 320 kvinnorna som var kvar i studien vid sista kontrollen efter 36 månader.

Resultat: Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de fyra grupperna i baslinjedata vad gäller HDL-kolesterol. Däremot fanns det en signifikant skillnad vad gäller LDL-kolesterol mellan HRT- och vitamin D3-gruppen i baslinjevariablerna. I uppföljningsstudien har de endast angivit baslinjedata för de kvinnor som fullföljt studien. De har således utfört en så kallad per protocol-analys.



**Tabell 3, Resultat av Heikkinen et al**

	HRT	D3	HRT + D3	Placebo
12 månader	LDL: ↓6,8- 7,5 % (P<0,001) HDL: ↔	LDL: ↑ 6,0 – 6,2 % (P<0,001) HDL: ↔	LDL: ↔ HDL: ↔	LDL: ↔ HDL: ↔
24 månader	LDL: ↓ 9,4 % (P=0,001) HDL: ↔	LDL: ↑ 4,9 % (P=0,003) HDL: ↔	LDL: ↓ 6,1 % (P=0,003) HDL: ↔	LDL: ↔ HDL: ↔
36 månader	LDL: ↓ 10,1 % (P<0,001) HDL: ↔	LDL: ↑4,1 % (P=0,035) HDL: ↓ 5,2 % (P=0,001)	LDL: ↓5,9 % (P=0,005) HDL: ↓3,7 % (P=0,046)	LDL: ↔ HDL: ↓ 4,5 % (P=0,006)

Efter 36 månader sågs ingen signifikant skillnad mellan D3-gruppen och placebogruppen (justerade värden).

Vid uppföljning efter tolv och 24 månader hade inte HDL förändrats signifikant inom eller mellan grupperna. HDL var oförändrat i HRT-gruppen. Efter justering för confounders (alkoholintag, rökning, fysisk aktivitet) med MANOVA, kunde man inte längre se signifikanta skillnader mellan grupperna över tid, däremot kvarstod förändringarna inom grupperna som var signifikant med P<0,001. (De analyserade även den relativa förändringen i total-kolesterol och LDL för att se om variationen i baslinjedata, för dessa värden, hade påverkat resultaten, men den relativa förändringen efter 36 månader visade samma resultat som vid analysen med MANOVA.)

Kvalitetsbedömning: Risken för systematiska fel i denna studie bedömdes vara medelhög. Studien bedömdes ha hög risk för behandlingsbias på grund av att varken studiedeltagarna eller behandlare var blindade. Dessutom fick de studiedeltagare som hade ett totalkolesterol över 6 mmol/l kostråd för att förhindra en ytterligare höjning. De deltagare som höjde sitt totalkolesterol över 7 mmol/l påbörjade behandling med blodlipidsänkande läkemedel och uteslöts således ur studien. Risken för bortfallsbias bedömdes som medelhög på grund av att bortfallets storlek inte var balanserat mellan grupperna. Det har inte utförts någon adekvat statistisk hantering av bortfallet. Även intressekonfliktsbias bedömdes vara medelhög eftersom läkemedelsföretagen Leiras Ltd och Schering Ltd bidragit till studien, dock är det oklart på vilket sätt.

**Tabell 4, Sammanfattande beskrivning av studierna**

Författare	Wood et al	Sai et al	Heikkinen et al
ÅR	2012	2011	1997
Studiepopulation	n= 305	n= 489	n= 320
Ålder	I 1: 63.5 ± 1.9 I 2: 64.1 ± 2.3 P: 63.9 ± 2.3	I: 71.4 ± 0.3 P: 71.0 ± 0.4	I: 52.8 ± 0.24 P: 52.5 ± 0.22
Intervention	Grupp 1: cholecalciferol 10 µg/dag Grupp 2: cholecalciferol 25 µg/dag Grupp 3: placebo	Calcitriol 0.25 µg/d Eller placebo	Cholecalciferol 7.5 µg/dag, september-maj Eller placebo
Baseline variabler	HDL: 1,95 LDL: 3,8	HDL: 1,3 LDL: 3,7	HDL: 1,55 LDL: 3,9
Effektmått HDL	Grupp 1: -2.7 % (-3.1 – -1.2) P=0.76 Grupp 2: -2.3 % (-4.3 – -0.8) P=0.76 Grupp 3: -1.9 (-3.5 – 0) P=0.76 Inga signifikanta skillnader mellan grupperna efter 12 månader. Ojusterat: P <0.97. Justerat: P <0.94	Calcitriol: minskning med 0.1 % ± 2.2 %  Placebo: ökat 2.66 % ± 2.1 % (ojusterade värden)  Inga signifikanta skillnader mellan grupperna	Efter 12 och 24 månader sågs inga statistiskt signifikanta skillnader inom eller mellan grupperna.  Efter 36 månader: D3: minskning på 5.2 % P=0.001 Placebo: minskning på 4.5 % P=0.006 (Inom gruppen, justerade värden)
Effektmått LDL	Grupp 1: -3.5 (-7.0 – -0.4) (P ej angivet) Grupp 2: -3.1 (-7.0 – -0.8) (P ej angivet) Grupp 3: -1.2 (-4.6 – 2.3) (P ej angivet) Inga signifikanta skillnader mellan grupperna efter 12 månader. Ojusterat: P <0.28. Justerat: P <0.21	Calcitriol: minskning med -0.84 ± 2.3 mg/dl i P<0.05. Placebo: minskning med -1.3 ± 2.1 mg/dl Efter justering för confounders. Calcitriol: ökning med 1.1 % ± 2.2 % P<0.05 Placebo: ökning med 0.3 % ± 2.1 % P<0.05, Inga signifikanta skillnader mellan grupperna efter 36 månader (P ej angivet)	Förändringar inom grupperna: Efter 12 månader: D3: ökat med 6.0 – 6.2 % P<0.001 Placebo: oförändrat Efter 24 månader: D3: ökade med 4.9 % P=0.003 Placebo: oförändrat Efter 36 månader: D3: ökat 4.1 % P=0.035 Placebo: oförändrat (justerade värden) Inga signifikanta skillnader mellan grupperna.
Studiekvalitet	Hög	Hög	Medelhög

## Evidensgradering

Den sammanfattande evidensen enligt GRADE för HDL och LDL som effektmått bedömdes vara hög (++++) för båda effektmått. Evidensstyrkan för de två effektmåtten redovisas i Tabell 5 och 6 nedan, *Evidensstyrka för HDL* och *Evidensstyrka för LDL* nedan.

**Tabell 5, Evidensstyrka för HDL**

	Effektmått HDL
Antal studier:	3
Risk för bias	Vissa begränsningar
Överrensstämmelse mellan studierna	Inga problem
Överförbarhet	Ingen osäkerhet
Precision	Inga problem
Publikationsbias	Inga problem
Evidensstyrka	Hög (++++)

**Tabell 6, Evidensstyrka för LDL**

	Effektmått LDL
Antal studier:	3
Risk för bias	Vissa begränsningar
Överrensstämmelse mellan studierna	Inga problem
Överförbarhet	Ingen osäkerhet
Precision	Inga problem
Publikationsbias	Inga problem
Evidensstyrka	Hög (++++)

Evidensstyrkan för studier med RCT-design utgår alltid från (++++) när graderingen påbörjas, vilket var fallet med dessa studier. Enligt den sammanfattande evidensgraderingen bedömdes det finnas vissa begränsningar i risk för bias både för effektmåttet HDL samt effektmåttet LDL. I studien av Sai et al (1) har ingen korrekt ITT-analys gjorts, vilket gjorde risken för bedömningsbias medelhög. Det kunde möjligen funnits en risk för intressekonfliktsbias på grund av att en av författarna hade anlåtats som konsult av två olika läkemedelsföretag. Inget av dessa företag hade sponsrat studien så risken för intressekonfliktsbias bedömdes slutligen vara medelhög.

Även studien av Heikkinen et al (10) bedömdes ha en medelhög risk för intressekonfliktbias då det uppgavs att studien hade fått stöd av två läkemedelsföretag. Denna intressekonflikt bedömdes inte påverka den intervention som är föremål för denna systematiska översikt. Risken för behandlingsbias bedömdes också vara medelhög då varken studiedeltagare eller prövare var blindade.

Även bortfallsbias bedömdes vara hög för denna studie då den statistiska hanteringen av bortfallet inte var adekvat. Det framgick inte heller om relevanta baslinjevariabler var balanserade mellan de som avbröt sitt deltagande och de som fullföljde studien.

Däremot stämde resultaten väl överens mellan studierna och överförbarheten till svenska förhållanden samt svensk sjukvård bedömdes vara god. Även precisionen var god med smala konfidensintervall, publikationsbias bedömdes inte vara ett problem och evidensstyrkan för båda effektmåtten bedömdes därför var hög (++++).

## **Diskussion**

### **Metoddiskussion**

De preliminära sökningarna var till stor hjälp för att identifiera sökord då MeSh-termer inte kunde hittas för flera relevanta sökord. Tack vare att två stora databaser har genomförts, samt den stora bredden på sökorden har med största sannolikhet den bästa tillgängliga evidensen som finns på området idag hittats. Alla referenslistor för de nio artiklar som identifierades i första delen av urvalsprocessen lästes igenom för att säkerställa att inga fler relevanta artiklar fanns att hitta. De fyra studier som uppfyllde de uppsatta urvalskriterierna granskades tillsammans av de två artikelförfattarna, vilket skapade viktiga diskussioner som var nödvändiga för att uppnå så genomtänkta svar som möjligt. Detta ansågs nödvändigt för att granskningsprocessen skulle göras så grundligt och tidseffektivt som möjligt. Med största sannolikhet hade resultatet av granskningen blivit densamma om artikelförfattarna först granskat varje studie var för sig och sedan tillsammans, om än tagit längre tid.

En svaghet som är ofrånkomlig är att denna typ av granskning alltid kommer att bli subjektiv och beroende på vem som granskar kan svaren på samma fråga bli olika. Artikelförfattarna till denna systematiska översikt har en begränsad erfarenhet av att granska vetenskapliga artiklar vilket också påverkar tolkningen av studiernas kvalitet.

De interventioner som har inkluderats i denna systematiska översiktsartikel är vitamin D i alla former, doser och administreringsätt. Valet att inkludera alla former av vitaminet gjordes för att inte förbise en viss forms effekt gentemot en annan på de valda utfallsmåtten. Eftersom både den aktiva formen av vitaminet (calcitriol) har inkluderats, liksom provitaminet cholecalciferol, har det i dessa tre studier inte kunnat påvisas att den ena formen skulle vara bättre än den andra för utfallsmåtten HDL och LDL för postmenopausala kvinnor.

De valda effektmåtten HDL och LDL valdes på grund av att de används som en del i en klinisk bedömning av en patients risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom (13). HDL- och LDL-kolesterol är således vanliga surrogatmått för risken av drabbas av hjärt-kärlsjukdom, både inom forskning och i vården av den enskilda patienten. Det diskuteras om vilken som är den bästa markören för ökad risk, sänkt HDL eller högt LDL (17). Eftersom det inte finns någon evidens för att det ena måttet är en starkare indikator än det andra har båda använts som effektmått i denna översiktsartikel.

### **Jämställd vård**

Valet av postmenopausala kvinnor som studiepopulation gjordes för att det är en sårbar grupp. I bakgrunden av denna systematiska översikt beskrivs det hur behandling med serumkolesterolsänkande läkemedel inte har en påvisad effekt på incidensen av koronarsjukdom hos medelålders kvinnor till skillnad från den effekt de har hos män. Statiner har en sänkande effekt på LDL men det är främst HDL-nivåer som sänks hos kvinnor efter menopaus och den riskfaktorn förbättras då inte av läkemedel (17). Det är därför motiverat att hitta fler behandlingssätt för att minska risken för hjärt- kärlsjukdom för kvinnor. Kvinnor är också underrepresenterade i forskning om både förebyggande åtgärder och behandling av hjärt-kärlsjukdomar (42). Även vården för kvinnor med hjärtkärlsjukdom har en lägre kvalitet i förhållande till den vård som ges till män med samma sjukdom. Män anses av behandlare ha en högre risk för hjärt- kärlsjukdom trots att kvinnor i stort sätt har lika hög risk som män, speciellt efter genomgången menopaus (42).

### **Resultatdiskussion**

#### **Power**

I denna systematiska översiktsartikel har tre randomiserade kontrollstudier jämförts. Denna typ av studiedesign anses vara den mest tillförlitliga vid frågor som avser behandling/terapi och profylax (43). Två av studierna bedömdes ha låg risk för systematiska fel och den tredje studien bedömdes ha en medelhög risk för systematiska fel. Samtliga artiklar visade på samma resultat och precisionen var god. Den sammanvägda evidensstyrkan bedömdes därför vara hög (++++). Den höga evidensstyrkan tillsammans med den noggrannhet arbetet är utfört ger därför en tillförlitlig sammanställning över bästa tillgängliga evidens som finns på området i skrivande stund. I Wood et al (21) skriver författarna att 75 deltagare per behandlingsgrupp skulle ge tillräcklig experimentell power (på 90 %) för att upptäcka effekter av interventionen på 5-7 %. Därmed skulle en studiepopulation på 300 deltagare tillåta ett bortfall på 25 %. I de andra två studierna som har granskats har uträknad power inte redovisats. Men eftersom population och utfallsmått är desamma, och i stort sett även interventionen, som i studien av Wood et al (21) kan

man anta att cirka 75 deltagare per interventionsgrupp skulle ge en tillräcklig experimentell power med 90 % även i studien av Sai et al (1) samt i studien av Heikkinen et al (10). Eftersom studiepopulationerna i samtliga tre studier per interventionsgrupp har minst 75 deltagare är det inte troligt att eventuellt signifikanta resultat inte har observerats på grund av bristande power.

### **Definition av menopaus**

Som tidigare nämnts, i bakgrunden av denna systematiska översikt, har kvinnor som genomgått menopaus en försämrad lipidstatus jämfört med innan genomgången menopaus (1). Att avgöra i vilket skede av menopausen en kvinna befinner sig skiljer sig mellan olika definitioner.

Tuppurainen et al (37) definierar postmenopaus som att sex månader till två år har gått sedan den sista menstruationen, naturligt eller under hormonbehandling. Samtliga av de granskade studierna använder termen postmenopausal trots att det inte råder någon konsensus kring denna term.

Risken att studierna har haft olika studiepopulation finns därför och detta skulle kunna påverka generaliserbarheten.

### **Åldersskillnader**

Vid en jämförelse av medelåldern på kvinnorna mellan studierna så ser man att det skiljer nästan 20 år mellan de yngsta deltagarna, som hade en medelålder på 53 år i studien av Heikkinen et al (10), och de äldsta deltagarna som ingick i studien av Sai et al (1) som hade en medelålder på 71 år. Eftersom de flesta kvinnor har ingått menopaus mellan 40 och 60 års ålder (44) kan det således ifrågasättas om kvinnorna i studien av Heikkinen et al (10) verkligen var postmenopausala. Denna studie är dock den, av dessa tre studier, som varit tydligast i sin definition av vad postmenopausal faktiskt är och därmed varit hårdast i exkluderandet av kvinnor som, enligt studiens kriterier, inte ansågs vara postmenopausala. Med detta sagt är det högst troligt att samtliga deltagare i alla tre studier faktiskt är jämförbara vad gäller fas i menopausen. Dock kvarstår åldersskillnaden studiepopulationerna emellan. Denna åldersskillnad är av ringa betydelse i sammanhanget då den valda populationen för denna systematiska översiktsartikel inte är begränsad enligt ålder utan begränsad till i vilken fas av menopaus kvinnorna befinner sig. Deltagarna i de tre studierna är däremot födda i samma generation. Kvinnorna i studien av Heikkinen et al (10) var yngst under studietiden, men denna studie startade 1989, till skillnad från Sai et al (1) som startade ca 2007 och Wood et al (21) som startade 2009. Deras generationstillhörighet gör dem därför jämförbara, likaså att studiedeltagarna har rekryterats från jämförbara länder; Finland, Storbritannien och USA.

### **Dos och rekommenderat intag**

Endast studier med friska postmenopausala kvinnor har inkluderats i denna systematiska översikt. Individerna i studierna hade inte dyslipidemi, och därför går det att diskutera om de alls hade kunna sänka sitt LDL eller höja HDL signifikant. I studien av Wood et al (21) påpekar författarna att de bristande fynden av signifikanta skillnader kan bero på att studiepopulationen är för frisk. De skriver också att de doser av vitamin D som använts i studien (10 µg/dag respektive 25 µg /dag) kan ha varit för låga för att ha effekt på surrogatmått för kardiovaskulära sjukdomar. Vissa vitaminer kan i för höga doser orsaka besvär och vissa kan till och med ha en toxisk effekt vid intag över en viss gräns. För dessa vitaminer har NNR (33) satt en så kallad upper limit (UL).

För vitamin D har NNR satt en UL-gräns vid 100µg/dag. UL-gränser är inte rekommenderade intag utan indikerar en gräns där ett kroniskt dagligt intag över gränsen har bedömts kunna innebära en risk för friska vuxna (33). Ett för högt intag av vitamin D kan bland annat orsaka hyperkalcemi och njursvikt. NNR rapporterar också att tillskott av vitamin D tillsammans med kalciumtillskott kan öka risken för njursten hos postmenopausala kvinnor (33). Eftersom kalciumtillskott är vanligt bland postmenopausala kvinnor (34) bör man därför vara försiktig med att rekommendera höga doser av vitamin D.

### **Supplementering ur ett hållbart perspektiv**

Livsmedelskällor som innehåller vitamin D är begränsade (45). Livsmedel som är naturligt rika på vitamin D är främst fet fisk och ägg. Sedan 2007 har all mjölk i Sverige med en fetthalt på högst 1,5 % berikats med vitamin D och därför är även mjölk en viktig källa till vitamin D i Sverige. Även med en balanserad och varierad kost kan det vara svårt att komma upp i det rekommenderade dagliga intaget av vitaminet. För att berika livsmedel samt för att tillverka vitamin D supplement används både cholecalciferol (D3) och ergocalciferol (D2). Ergocalciferol utvinns oftast från källor som svamp och jäst medan cholecalciferol vanligen utvinns från djur, speciellt från fårull men kan numera även utvinnas från lavar. Forskning utförd av UK Food Standards Agency visar på att medelintaget från kosten bidrar med mindre vitamin D än solexponering. Trots detta är intaget av vitamin D från berikade livsmedel och supplement nödvändiga för befolkningar i områden belägna på en nordligare breddgrad (45).

Grundat på denna information kan man anta att tillskott av vitamin D inte bara är nödvändigt utan kan också tänkas ha en mindre påverkan på miljön än berikade livsmedel så som mjölk då mjölken i sig är resurskrävande att producera. Trots det faktum att fisk är en bra naturlig källa till vitamin D skulle den mängd fisk som behöver konsumeras för att hela jordens befolkning skulle täcka sitt behov av vitamin D inte räck till. Med det sagt kanske kapslar är ett mer hållbart sätt att komma upp i rekommenderade nivåer av vitaminet.

### **Serumkoncentration av 25(OH) D**

Studiepopulationen i studien av Wood et al (21) hade relativt låga nivåer av 25 (OH) D vid baslinjen jämfört med rådande rekommendationer. Av de tre jämförda studierna är det endast Wood et al (21) som redovisar serumkoncentration av 25 (OH) D hos studiedeltagarna. Vid baslinjen hade kvinnorna i studien en serumkoncentration på 33,77 nmol/l i genomsnitt. Detta räknas som lågt då en önskvärd gräns för 25 (OH) D är  $\geq 50$  nmol/l, och koncentrationer på 75 eller 100 nmol/l bör eftersträvas (46). I studien av Wood et al (21) har deltagarna i interventionsgrupperna fördubblat sin serumkoncentration av 25 (OH) D, till 64,86 nmol/l i grupp 1 (10 µg/dag) och 75,66 nmol/l i grupp 2 (25 µg/dag), samtidigt som serumkoncentrationen i grupp 3 (placebo) var oförändrad efter tolv månader. Utifrån detta dras slutsatsen att serumkoncentrationerna av 25 (OH) D i grupp 1 och grupp 2 har förbättrats avsevärt av supplementeringen, och att det finns ett tydligt dos-respons-samband. Dock är detta inte relaterat till resultatet av utfallsmåtten HDL och LDL. I studierna av Heikkinen et al (10) och Sai et al (1) har varken baslinjedata eller resultat av 25 (OH) D redovisats.

De faktorer som påverkar en individs serumkoncentration av 25 (OH) D är bland annat breddgrad, solexponering, pigmentering, klädsel (täckningsgrad), användning av solskydd, kost och intag av kosttillskott (46). Även individens ålder påverkar syntetisering av vitamin D i huden (33). I studien av Wood et al (21) har man också kommit fram till att gener kan påverka upptaget av vitamin D.

### **Effekt av vitamin D i kombination med hormonbehandling**

I två av studierna, Heikkinen et al (10) och Sai et al (1) har de, förutom en ren vitamin D-grupp och en placebo-grupp, även haft två eller fler hormongrupper. De har undersökt om vitamin D tillsammans med hormonbehandling har en annorlunda effekt på HDL och LDL än vad hormonbehandling allena har. Båda studierna (1, 10) visar på att den grupp som fått både vitamin D samt hormoner av något slag fick en mindre fördelaktig förändring på serumnivåerna av HDL och LDL, om än inte statistiskt signifikant, än de grupper som endast fick hormonbehandling utan tillskott av vitamin D. I studien gjord av Heikkinen et al (10) drar författarna slutsatsen att tillskott av cholecalciferol kan öka risken för hjärt-kärlsjukdom på grund av den negativa effekt vitaminet har på serumlipidprofilen, även om resultatet inte var statistiskt signifikant. Vidare skriver de att denna effekt inte skulle vara önskvärd hos äldre personer. Heikkinen et al (10) visar på att supplementering med cholecalciferol inhiberar den positiva effekten östrogenbehandling har på LDL-kolesterolet. Detta gäller bara de grupper som fått vitamin D i kombination med hormonbehandling.

### **Eventuella negativa effekter**

I studien av Heikkinen et al (10) har studiedeltagarna fått lägst dos av vitamin D (7,5µg), av de tre studierna, och dessutom har de haft ett uppehåll i supplementeringen under sommaren. De fick även ett svagt, om än inte statistiskt signifikant, resultat i form av ökade LDL-nivåer i serum hos gruppen som supplementerades med cholecalciferol. På grund av den låga dosen jämfört med de andra studierna, samt det faktum att de hade ett uppehåll i supplementeringen, är det svårt att härleda ökningen av LDL till interventionen. De kvinnor som ingick i denna studie var yngst av de tre studiepopulationerna med en medelålder på ca 53 år. Kvinnor som genomgått menopaus får en ofördelaktig förändring i lipoproteinprofilen (1). I den grupp som supplementerades med vitamin D ökade LDL-kolesterolet från  $3,91 \pm 0,09$  till  $4,07 \pm 0,09$  ( $P < 0,05$ ) (10). Det var också i denna grupp som man hade lägst LDL-kolesterol vid baslinje. Ökningen kan således bero på att kvinnorna i gruppen just har genomgått menopaus och att ökningen av LDL-kolesterol var en naturlig utveckling i linje med den ofördelaktiga förändringen av lipoproteinprofilen som brukar äga rum efter menopaus.

De studier som har uteslutits i sammanställningen av denna systematiska översiktsartikel har inte visat på annorlunda resultat (35, 36, 44), med undantag av Catalano et al (23). Studien uppfyllde inte förbestämda inklusionskriterier då den inte hade någon kontrollgrupp. Den genomfördes dessutom under en kortare tid, vilket betyder att resultaten inte kunnat justeras för säsong.



## Mätmetoder

De i denna systematiska översiktsartikel granskade studierna har alla räknat ut LDL med Friedewalds formel (18). Det kan diskuteras om denna formel är det bästa sättet att beräkna LDL, eftersom metoden inte mäter LDL direkt utan beräknar det utifrån TG, totalkolesterol och VLDL. VLDL uppskattas som TG/5 för mg/dl eller TG/2.2 för mmol/l, LDL är då lika med totalkolesterol – (HDL + VLDL). HDL, TG och totalkolesterol är direkt uppmätt från plasma och VLDL uppskattas som beskrivet ovan. De metoder som används är centrifugering och olika enzymreaktioner. En svaghet med metoden är att osäkerheten är stor om koncentrationen av TG är högre än 400g/dl eller 4,5 mmol/l, samt att det är flera variabler inblandade som alla ska vara uppmätta korrekt (48). För att mäta TG måste patienten dessutom vara fastande, vilket inte skulle krävas om LDL skulle mätas i en direkt metod. I National Institutes of Health (USA) guidelines (49) rekommenderas att Friedewalds formel används generellt, med vissa undantag. Anledningen till detta är att även om nya metoder har utvecklats för att mäta LDL individuellt, är dessa inte ännu validerade. Dock betonas att nya och mer exakta metoder behövs i framtiden (49). Friedewalds formel är dessutom den mest använda, 92,7% av alla laboratorier i USA använder sig av metoden, och även den än så länge mest kostnadseffektiva (48). I de flesta fall är inte bara en patients LDL-nivåer av intresse, utan även koncentrationen av totalkolesterol, HDL och triglycerider behöver analyseras för att få en bild av hela lipoproteinprofilen och utifrån detta behandlas patienten (48). Ur denna aspekt är det än så länge mest effektivt att använda nuvarande metod och beräkna LDL med Friedewalds formel, eftersom flera variabler kan mätas samtidigt.

## Slutsatser

Resultatet av denna systematiska översikt visar att supplementering med vitamin D inte har någon effekt på HDL och LDL hos friska postmenopausala kvinnor. Baserat på resultaten i de inkluderade studierna anses det därför inte föreligga någon anledning att rekommendera supplementering med vitamin D med syftet att förbättra HDL- och LDL-kolesterol för att minska incidensen av hjärt- kärlsjukdom för denna population. Evidensstyrkan för resultaten av de båda utfallsmåtten bedömdes vara hög (++++). Mer forskning på supplementering med vitamin D hos denna population skulle sannolikt inte ge ett annorlunda resultat för dessa utfallsmått. Dock finns andra skäl till att rekommendera supplementering med vitamin D till denna patientgrupp.

Trots det faktum att ingen av de granskade artiklarna har kunnat påvisa en positiv effekt av supplementering med vitamin D på HDL samt LDL hos postmenopausala kvinnor betyder det inte att vitamin D inte skulle kunna ha en effekt på samma utfallsmått hos en annan population.

## Referenser

1. Sai AJ, Gallagher JC, Fang X. Effect of hormone therapy and calcitriol on serum lipid profile in postmenopausal older women: association with estrogen receptor-alpha genotypes. *Menopause (New York, NY)*. 2011;18(10):1101-12.
2. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Preventive medicine*. 1991;20(1):47-63.
3. Barrett-Connor E, Wenger NK, Grady D, Mosca L, Collins P, Kornitzer M, et al. Hormone and nonhormone therapy for the maintenance of postmenopausal health: the need for randomized controlled trials of estrogen and raloxifene. *Journal of women's health / the official publication of the Society for the Advancement of Women's Health Research*. 1998;7(7):839-47.
4. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation*. 1987;75(6):1102-9.
5. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnika V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *The New England journal of medicine*. 1991;325(17):1196-204.
6. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 1989;321(10):641-6.
7. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *Jama*. 1995;273(3):199-208.
8. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(6):987-95.
9. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *The New England journal of medicine*. 1999;340(23):1801-11.
10. Heikkinen AM, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen M, Penttila I, Saarikoski S. Long-term vitamin D3 supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 1997;137(5):495-502.
11. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2006;295(17):2057-71.
12. Phipps AI, Ichikawa L, Bowles EJA, Carney PA, Kerlikowske K, Miglioretti DL, et al. Defining Menopausal Status in Epidemiologic Studies: A Comparison of Multiple Approaches and their Effects on Breast Cancer Rates. *Maturitas*. 2010;67(1):60-6.
13. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
14. Millan J, Pinto X, Munoz A, Zuniga M, Rubies-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular health and risk management*. 2009;5:757-65.
15. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circulation research*. 2012;111(2):245-59.
16. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias

- of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217 Suppl 1:S1-44.
17. Wahlberg G. [Primary prevention in hypercholesterolemia. High HDL cholesterol levels and female gender underestimated protective factors]. *Lakartidningen*. 2006;103(3):131-4.
  18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
  19. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms: Oxidation, Inflammation, and Genetics. *Circulation*. 1995;91(9):2488-96.
  20. Campbell MK, Farrell SO. *Biochemistry*. Australia: Brooks/Cole, Cengage Learning; 2012.
  21. Wiklund OH, J. *Läkemedelsboken*. [Elektronisk resurs] 2011/2012. Stockholm: Läkemedelsverket; 2011.
  22. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroei A, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(10):3557-68.
  23. Mandarino NR, Junior F, Salgado JV, Lages JS, Filho NS. Is vitamin d deficiency a new risk factor for cardiovascular disease? *The open cardiovascular medicine journal*. 2015;9:40-9.
  24. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2007;167(16):1730-7.
  25. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Annals of internal medicine*. 2010;152(5):315-23.
  26. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Annals of internal medicine*. 2010;152(5):307-14.
  27. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):255-60.
  28. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA, Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(9):1595-603.
  29. Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, Sun K, Cherubini A, Cappola AR, et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(2):203-9.
  30. Szulc P, Claustrat B, Delmas PD. Serum concentrations of 17beta-E2 and 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) in relation to all-cause mortality in older men--the MINOS study. *Clinical endocrinology*. 2009;71(4):594-602.
  31. Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: epidemiology of cardiovascular risks and events. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2011;25(4):633-46.
  32. Sun Q, Shi L, Rimm EB, Giovannucci EL, Hu FB, Manson JE, et al. Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(2):534-42.
  33. Ministers NCo. *Nordic Nutrition Recommendations 2012: Nordic Council of Ministers*; 2014.
  34. Compston JE. The role of vitamin D and calcium supplementation in the prevention of osteoporotic fractures in the elderly. *Clinical endocrinology*. 1995;43(4):393-405.
  35. Heikkinen A, Parviainen MT, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen MH, Saarikoski S. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3 on circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Calcified tissue international*. 1998;62(1):26-30.

36. Muldowney S, Lucey AJ, Hill TR, Seamans KM, Taylor N, Wallace JM, et al. Incremental cholecalciferol supplementation up to 15 mug/d throughout winter at 51-55 degrees N has no effect on biomarkers of cardiovascular risk in healthy young and older adults. *The Journal of nutrition*. 2012;142(8):1519-25.
37. Scragg R, Khaw KT, Murphy S. Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *EUR J CLIN NUTR*. 1995;49(9):640-6.
38. Tuppurainen M, Heikkinen AM, Penttila I, Saarikoski S. Does vitamin D3 have negative effects on serum levels of lipids? A follow-up study with a sequential combination of estradiol valerate and cyproterone acetate and/or vitamin D3. *Maturitas*. 1995;22(1):55-61.
39. Heikkinen AM, Niskanen L, Yla-Herttuala S, Luoma J, Tuppurainen MT, Komulainen M, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and autoantibodies against oxidized LDL. *Maturitas*. 1998;29(2):155-61.
40. Catalano A, Morabito N, Basile G, Cucinotta D, Lasco A. Calcifediol improves lipid profile in osteopenic atorvastatin-treated postmenopausal women. *European journal of clinical investigation*. 2015;45(2):144-9.
41. SBU. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier 2014 [2016-02-19]. Available from: [http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/Mall\\_randomiserade\\_studier.pdf](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/Mall_randomiserade_studier.pdf).
42. Shah T, Palaskas N, Ahmed A. An Update on Gender Disparities in Coronary Heart Disease Care. *Current atherosclerosis reports*. 2016;18(5):28.
43. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2014.
44. Depmann M, Broer SL, van der Schouw YT, Tehrani FR, Eijkemans MJ, Mol BW, et al. Can we predict age at natural menopause using ovarian reserve tests or mother's age at menopause? A systematic literature review. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(2):224-32.
45. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin / Bnf*. 2014;39(4):322-50.
46. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(4):671-80.
47. Myrup B, Jensen GF, McNair P. Cardiovascular risk factors during estrogen-norethindrone and cholecalciferol treatment. *Archives of internal medicine*. 1992;152(11):2265-8.
48. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clinical chemistry*. 2002;48(2):236-54.
49. McNamara JR, Schaefer EJ. Implementation of recommendations from the NCEP working group on lipoprotein measurement. *Clinical chemistry*. 1996;42(4):651.

## Bilaga 1

Sjukdom/tillstånd:	
Intervention/åtgärd:	
Effektmått:	
<b>Ingående studier:</b> <input type="checkbox"/> (++++)      Observationsstudier <input type="checkbox"/> (++) Antal studier:      Antal pt:	+ 4 alt. +2
<b>Sänkning av antal + pga följande aspekter (RCT, Observationsstudier)</b>	
<b>A. Risk för bias</b> (Selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias, intressekonfliktbias)  <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>B. Överensstämmelse mellan studierna</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> ) Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1

<sup>1</sup> Se punkten på slutet "Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg?"

<p><b>C. Överförbarhet</b> (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)</p> <p><input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet</p> <p><input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p>
<p><b>D. Precision</b> (Få händelser/dödsfall, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p><b>E. Publikationsbias</b> (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem (<i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p>	

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> -1
<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> 0
<b>Evidensstyrka för detta effektmått</b>	
<input type="checkbox"/> Hög (++++)	
<input type="checkbox"/> Måttlig (+++)	
<input type="checkbox"/> Låg (++)	
<input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)	