

D-vitamin supplementering och dess effekt på HbA1c vid typ 2 diabetes.

- En systematisk översiktsartikel

Amanda Persson, Emil Lindberg och Sofie Thorsén

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Ingrid Larsson

Examinator: Anna Winkvist

2019-05-29

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel: D-vitamin supplementering och dess effekt på HbA1c vid typ 2 diabetes.
- En systematisk översiktsartikel

Författare: Amanda Persson, Emil Lindberg och Sofie Thorsén

Handledare: Ingrid Larsson

Examinator: Anna Winkvist

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2019-05-29

Bakgrund: Typ 2 diabetes är en vanlig sjukdom som drabbar allt fler i Sverige och i övriga världen. Vid typ 2 diabetes är den prioriterade behandlingen kostbehandling och ökad fysisk aktivitet som ensam behandling eller i kombination med läkemedelsbehandling. På senare tid har D-vitamin blivit allt mer beforskat och hypotesen är att D-vitamin kan ha en koppling till flertalet sjukdomar, däribland diabetes. Därav anledningen till varför vi vill studera om D-vitamin supplementering kan förbättra glukosmetabolismen hos vuxna personer med typ 2 diabetes.

Syfte: Att sammanställa evidens för om D-vitamin supplementering kan förbättra glukosmetabolismen hos vuxna personer med typ 2 diabetes.

Sökväg: Det gjordes en systematisk litteratursökning i databaserna PubMed och Scopus med sökorden "HbA1c", "D-vitamin", "Calcitriol", "Diabetes", "Diabetes Mellitus, type 2".

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var RCTer, personer med typ 2 diabetes 18 år eller äldre, kost- och/eller tablettbehandling och studielängd minst 6 månader. Exklusionskriterier var gravida, ammande, barn, insulinbehandling, njur/lever problematik och studier kortare än 6 månader.

Datinsamling och analys: Sökningen gjordes i PubMed 2019-03-26 och i Scopus 2019-03-27. Identifiering av studier utfördes i två steg; studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades på titel eller abstrakt; resterande studier granskades i fulltext. Granskning av artiklar utfördes med SBU:s mall för kvalitetsgranskning för randomiserade studier av tre oberoende granskare. Separat evidensgradering utfördes med bedömning enligt GRADE.

Resultat: Två studier totalt, en med medelhög och en med låg studiekvalitet identifierades. Totalt ingick 198 deltagare. En studie gav en högre dos D-vitamin vid några tillfällen under studietiden (låg studiekvalitet) och en studie gav en lägre D-vitaminsdos dagligen (medelhög studiekvalitet). En av studierna visade ingen effekt av D-vitaminsupplementering på HbA1c. En studie visade att HbA1c minskade av D-vitaminsupplementering. (låg studiekvalitet). Samtliga studier visade att 25(OH)D nivåer ökade av D-vitamin.

Slutsats: Det finns lågt vetenskapligt underlag (++) för att D-vitamin supplementering sänker HbA1c hos icke-insulinbehandlade personer med typ 2 diabetes. Det finns måttligt vetenskapligt underlag (+++) för att D-vitamin supplementering ökar 25(OH)D nivåer i blodet hos personer med typ 2 diabetes.

Nyckelord: HbA1c, D-vitamin, Calcitriol, Diabetes, Diabetes Mellitus, typ 2

Abstract

Title: D-vitamin supplementation and its effect on HbA1c on type 2 diabetes.
-A systematic review

Author: Amanda Persson, Emil Lindberg och Sofie Thorsén

Supervisor: Ingrid Larsson

Examiner: Anna Winkvist

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits

Date: May 29, 2019

Background: Type 2 diabetes is a common disease that affects an increasing number of people in Sweden and the rest of the world. The primary treatment for type 2 diabetes is dietary treatment and increased physical activity, alone or in combination with drug treatment. More recently, vitamin D has become increasingly investigated and the hypothesis is that vitamin D can be linked to several diseases, including diabetes. This is why we want to study whether the addition of vitamin D can improve glucose metabolism in adults with type 2 diabetes.

Objective: To compile evidence for whether vitamin D supplementation can improve glucose metabolism in adults with type 2 diabetes.

Search strategy: A systematic literature search was performed in the databases PubMed and Scopus with the keywords "HbA1c", "Vitamin D", "Calcitriol", "Diabetes", "Diabetes Mellitus, type 2".

Selection criteria: Inclusion criteria were RCT studies, people with type 2 diabetes, with an age of 18 years or older, diet and / or tablet treatment and study duration at least 6 months. Exclusion criteria were pregnant, breastfeeding, children, insulin therapy, kidney / liver problems and studies shorter than 6 months.

Data collection and analysis: The search was made in PubMed 2019-03-26 and in Scopus 2019-03-27. Study identification was performed in two steps; studies that did not meet the inclusion criteria were excluded by title or abstract; the remaining studies were reviewed in full text. Review of articles were carried out following SBU's template for quality review of randomized studies by three independent reviewers. Separate evidence grading was performed with GRADE assessment.

Main results: Two studies in total, one with medium and one with low quality were identified. A total of 198 participants were included. In one study, the participants got higher dose of vitamin D during different periods of the study (low study quality) and in one study, the participants got a lower dose daily of vitamin D (medium study quality). One of the studies showed no effect of vitamin D supplementation on HbA1c. One study showed that HbA1c decreased of vitamin D supplementation. (low study quality). Both studies showed that 25(OH)D levels increased of vitamin D.

Conclusions: There is low evidence (++) that vitamin D supplementation decreases HbA1c in non-insulin-treated subjects with type 2 diabetes. There is moderate evidence (+++) that vitamin D supplementation increase 25(OH)D levels blood in subjects with type 2 diabetes.

Keywords: HbA1c, Vitamin D, Calcitriol, Diabetes, Diabetes Mellitus, type 2

Förkortningar och ordförklaringar

- **25(OH)D** - 25-hydroxyvitamin D, ett mått på D-vitamin i plasma/serum
- **D3** - kolekalciferol, en form av D-vitamin
- **EFSA** - European Food Safety Authority
- **FFA** - Fria fettsyror
- **FPG** - Fastande plasmaglukos
- **HbA1c** - Glykosylerat hemoglobin (HbA1c) är ett mått på mängden glukos bundet till proteinet hemoglobin.
- **Hydroxylering** - hydroxylgrupp införs i en organisk förening
- **Hyperkalcemi** - Ökad kalciumhalt i blodet
- **Hyperkalciuri** - Onormalt höga kalciumnivåer i urin
- **IDF** - International Diabetes Federation
- **IU** - International unit, enhet på D-vitamin
- **MCC** - Microcrystalline cellulose
- **MeSH** - Medical subject headings
- **NAFLD** - Non Alcoholic Fatty Liver Disease, fettlevversjukdom
- **NDR** - Nationella diabetesregistret
- **OGTT** - Oralt glukostoleranstest, en tidsbestämd glukosmätning för att undersöka effekten av kroppens glukosmetabolism, 75g rent glukos blandas med ett halvt till ett glas vatten
- **Osteomalaci** - benuppmjukning
- **Postprandiellt** - Efter måltid
- **PPPG** - Postprandial plasma glukos
- **Preprandiellt** - Före måltid
- **RCT** - Randomized controlled trial, randomiserad kontrollerad studie
- **SBU** - Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering
- **UL** - Upper level intake
- **WHO** - World Health Organization

Innehållsförteckning

1. Introduktion	6
1.1 Diabetes Mellitus	6
1.2 Insulinets funktion	6
1.3 Typ 2 Diabetes Mellitus	6
1.4 Prevalens av fetma och dess konsekvenser	7
1.5 Prevalens av typ 2 diabetes	7
1.6 Diagnos	7
1.7 Hälsokonsekvenser	8
1.8 Behandling	9
1.9 D-vitamin	10
1.10 D-vitamin och diabetes	11
1.11 Problemformulering	11
1.12 Syfte	11
1.13 Frågeställning	11
2. Metod	11
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	11
2.2 Datainsamlingsmetod	12
2.3 Databearbetning	12
2.4 Kvalitetsgranskning	13
2.5 GRADE	14
3. Resultat	14
3.1 Beskrivning av studier	14
3.1.1 Angellotti et al, 2018, USA (25)	15
3.1.2 Upreti et al, 2018, Indien (26)	16
3.2 Resultat på HbA1c, P/B-glukos och 25(OH)D nivåer	17
3.3 Evidensgradering enligt GRADE	18
4.1 Metoddiskussion	19
4.2 Resultatdiskussion	20
4.2.1 Resultat på 25(OH)D nivåer av D-vitamin supplementering	20
4.2.2 Resultat på glukosmetabolism av D-vitamin supplementering	21
4.2.3 Positiva hälsoeffekter av D-vitamin supplementering	22
4.2.4 Näringsfördelar av D-vitamininnehållande livsmedel	23
4.2.5 Globalt, jämställt och jämlikt perspektiv	23
4.2.7 Forskningsbehov	24
5. Slutsats	25
6. Referenser	26

1. Introduktion

1.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus är ett flertal sjukdomar som skiljer sig åt när det kommer till insjuknande och svårighetsgrad men som delar följande egenskap; defekt i insulinproduktion och/eller nedsatt verkan av insulin orsakar hyperglykemi (1). Kronisk hyperglykemi försämrar organens funktion samt skadar organ och vävnader. Särskilt utsatta är ögon, njurar, nerver, hjärta och blodkärl. En otillräcklig insulinproduktion i betacellerna och/eller nedsatt insulinkänslighet i kroppens celler resulterar i insulinbrist och glukosintolerans. Prediabetes är ett förstadium till diabetes mellitus som kännetecknas av ett förhöjt fastglukos eller försämrad glukostolerans (1). Typ 1 diabetes är en autoimmun sjukdom där betacellerna förstörs och saknar förmåga att producera insulin. Typ 2 diabetes kännetecknas av insulinresistens och en gradvis förstörelse av betacellerna och slutligen en nedsatt insulinsekretion. Under en graviditet kan kvinnor utveckla en nedsatt glukostolerans och diagnostiseras med graviditetsdiabetes om betacellerna inte klarar av att möta det ökade behovet av insulin (1).

1.2 Insulinets funktion

I bukspottkörtelns betaceller produceras det anabola hormonet insulin (2). Insulinet fungerar som en nyckel till cellerna så att de kan ta upp glukos och aminosyror. Preprandiellt ligger blodglukosnivån mellan 4-5,5 mmol per liter, hos en frisk person medan blodglukosnivån stiger postprandiellt med 2-5 mmol per liter. Ett tillfälligt för högt postprandiellt blodglukoshalt är inte skadligt men kroniskt högt blodglukos kan skada vävnader. Om blodglukoshalten istället sjunker under ca 2 mmol per liter (hypoglykemi), leder detta till medvetlöshet och ett långvarigt tillstånd med hypoglykemi kan leda till döden. Blodsockerhalten regleras främst av hormonet insulin. Hos en frisk person frisätter även betacellerna hormonet glukagon som stimulerar glukogenogenes i levern som gör att blodsockernivån stiger (2). Insulinutsöndringen från betacellerna stimuleras när blodglukosnivån stiger men även innan det genom inkretiner, en grupp hormoner. Dessa hormoner frisätts i tarmen när vi äter och stimulerar då frisättningen av insulin eller hämning av glukagon. Blodglukoshalten kan sänkas genom ökad glykogensyntes i levern, minskad glukoneogenes i levern och genom upptag av glukos i musklerna. Upptaget av glukos för transport till cellerna sker genom ett antal glukostransportörer (GLUT) som finns i vävnaderna. Insulin binder till insulinreceptorerna, vilket gör att det blir en snabb förflyttning av glukostransportörerna från cellens inre ut till cellmembranet som är beroende av insulin för upptag av glukos (2).

1.3 Typ 2 Diabetes Mellitus

Typ 2 diabetes betraktas som en livsstilssjukdom där övervikt eller fetma och stillasittande har betydelse för uppkomsten av sjukdomen, men andra faktorer såsom genetik, ålder, försämrad glukosmetabolism och en tidigare historia med graviditetsdiabetes påverkar även insjuknandet (1). Vid typ 2 diabetes producerar betacellerna insulin men cellernas förmåga att utnyttja insulinet är nedsatt vilket resulterar i att en större mängd insulin behövs för att cellerna ska kunna ta emot sockret. En insulinresistens utvecklas under många år. Till en början orkar betacellerna producera den mängd insulin som krävs för att hålla blodsockret på en optimal nivå men när betacellerna inte längre klarar av detta stiger blodsockret (1).

1.4 Prevalens av fetma och dess konsekvenser

Fetma är ett globalt växande hälsoproblem och antalet personer med fetma i världen har nästan tredubblats sedan 1975. År 2016 hade mer än 1,6 miljarder människor över 18 år övervikt eller fetma, av dessa hade över 650 miljoner fetma (3). År 2018 hade, enligt Folkhälsomyndigheten 51 % av befolkningen 16-84 åringar övervikt eller fetma (4).

Tillståndet fetma är ett överskott av kroppsfett (5). Möjliga konsekvenser av fetma är visceral fetma, insulinresistens, försämrad glukosmetabolism, typ 2 diabetes, höga blodfetter, högt blodtryck, fettlevversjukdom (NAFLD) samt ett protrombotiskt och pro inflammatoriskt tillstånd. Kombinationen av fetma, bukfetma, insulinresistens, typ 2 diabetes, hypertension och hyperlipidemi kallas det metabola syndromet (5). Fetma medför även ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar och stroke. Insulinresistens verkar vara den viktigaste metabola konsekvensen av en ökad fettinlagring som oftast leder till utveckling av en typ 2 diabetes. Insulinresistenta vävnader svarar inte på de fysiologiska effekterna av cirkulerande insulin i samma utsträckning. Konsekvensen av detta blir ett minskat insulinstimulerande glukosupptag i muskelceller och nedsatt förmåga för insulinet att hämma glukoneogenes i levern samt lipolys i fettvävnaden. Ökad lipolys från fettvävnaden resulterar i en ökad mängd cirkulerande fria fettsyror (FFA) (5). Stigande nivåer av fria fettsyror påverkar betaceller samt insulinsekretion negativt och ökar risken att utveckla en typ 2 diabetes (6).

1.5 Prevalens av typ 2 diabetes

Typ 2 diabetes är den vanligaste formen av diabetes med en prevalens på ca 4 % av befolkningen i Sverige (7). Risken att insjukna ökar med stigande ålder och bland de som är över 75 år har minst 10 % av befolkningen typ 2 diabetes. Det finns en liten skillnad i utbredningen mellan män och kvinnor och typ 1 och typ 2 diabetes. För kvinnor 20-79 år uppskattas utbredningen vara 8,4%, vilket är något lägre än bland män (9,1%). Det finns cirka 17,1 miljoner fler män än kvinnor med diabetes (221,0 miljoner män vs. 203,9 miljoner kvinnor) (7).

Enligt World Health Organization beräknades 422 miljoner människor i världen leva med diabetes (både typ 1 och typ 2) under 2014, jämfört med 108 miljoner under 1980 (8). Den globala prevalensen av diabetes beräknas också ha ökat från 4,7 % år 1980 till 8,5% år 2014 (8). Om denna trenden fortsätter att öka kommer 693 miljoner människor ha diabetes år 2045 enligt International Diabetes Federation (IDF) (9). Nordamerika och Karibien har den högsta åldersjusterade jämförande prevalensen 20-79 år 2017 och den beräknade år 2045 (11,0% och 11,1%). Afrika-regionen har den lägsta prevalensen år 2017 och den beräknade år 2045 (4,2% och 4,1%), troligen på grund av lägre nivåer av urbanisering, undernäring, mindre andel människor med övervikt och högre andel smittsamma sjukdomar. Det största antalet personer med diabetes mellan 20 och 79 år är i Kina, Indien och USA 2017 (9). Enligt Nationella diabetesregistret (NDR) är ca 415 000 människor >18 år registrerade med diagnosen diabetes i Sverige, varav ca 90 % har typ 2 diabetes (10).

1.6 Diagnos

Diagnosen typ 2 diabetes ställs genom att man mäter glukoshalten i blodplasma (11). Diagnoskriterierna för typ 2 diabetes är ett uppmätt fasteplasmaglukos värde på eller över 7,0 mmol per liter, eller om man inte är fastande när provet tas kan man ställa diagnos på ett plasmaglukosvärde över 11,1 mmol per liter. Det går även att ställa diagnosen med hjälp av ett oralt glukostoleranstest (OGTT). Då får testpersonen inta 75 g glukos upplöst i 250-300

ml vatten. Plasmaglukosvärden mäts före och två timmar efter man druckit glukoslösningen (11).

Sedan 2011 används också HbA1c som gränsvärde för diabetes (12). HbA1c är ett mått på hur mycket glukos som är bundet till hemoglobin i blodet och visar en persons medelvärde på glukos under de senaste 8-12 veckorna. Användningen av HbA1c som gränsvärde för diabetes gör att problemet med den dagliga variationen av glukosvärden försvinner. Testet kan även tas när som helst på dagen och det behövs ingen speciell förberedning såsom fasta innan test. Ett HbA1c på $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) rekommenderas som övre gränsvärde för diabetes (12).

Tabell 1. Diagnoskriterier för diabetes, nedsatt glukostolerans och förhöjda fasteglukosvärden (11).

	Venöst blod	Kapillärt blod
Diabetes		
Fastande	$\geq 7,0$ mmol/l	$\geq 7,0$ mmol/l
2 timmars värde vid OGTT	$\geq 11,1$ mmol/l	$\geq 12,2$ mmol/l
Nedsatt glukostolerans		
Fastande	$\leq 7,0$ mmol/l	$\leq 7,0$ mmol/l
2 timmars värde vid OGTT	7,8-11,0 mmol/l	8,9-12,0 mmol/l
Förhöjt fasteglukosvärde		
Fastande	6,1-6,9 mmol/l	6,1-6,9 mmol/l

1.7 Hälsokonsekvenser

Typ 2 diabetes bidrar med få negativa hälsokonsekvenser så länge den är välbehandlad och kontrollerad (13). I det stadiet kan patienten hantera sjukdomen och leva ett näst intill vanligt liv. En obehandlad typ 2 diabetes kan medföra en mängd olika problem till exempel komplikationer i stora samt små blodkärl (högt blodtryck, kärlkramp, stroke, retinopati, nervskador, kallbrand), hypoglykemi (skakningar, hjärtklappning, yrsel, koncentrationssvårigheter), fortsatt försämring av insulinkänsligheten samt försämrad tandhälsa (13) Komorbiditeten vid diabetes är 83% där den vanligaste samsjukligheten är högt blodtryck samt kronisk kranskärlssjukdom (14).

En konsekvens som lätt blir förbigången är patientens känsla av maktlöshet (15). En diabetesdiagnos innebär att måltider bör planeras noggrant och intas regelbundet, för vissa är rekommendationen kring fysisk aktivitet också en stor omställning. Detta kan ibland leda till känslor av hopplöshet och ibland kan patienten hamna i psykologisk kris. Kvinnor som är eller planerar att bli gravida bör se till att blodsockervärdet är under god kontroll då ett foster kan skadas av höga blodsockervärden (15).

1.8 Behandling

Behandlingen för typ 2 diabetes är främst livsstilsinriktad. Forskningen som ligger till grund för dagens diabetesbehandling har visat goda resultat av en viktnedgång vid övervikt eller fetma, regelbunden fysisk aktivitet och hälsosamma matval (16-19).

En viktnedgång vid övervikt eller fetma samt ökad fysisk aktivitet (minst 150 minuter/vecka) hos personer med försämrad glukostolerans minskar risken att insjukna i typ 2 diabetes med 58% jämfört med metformin 31% (16).

Tuomilehto *et. al.* har studerat hur en viktnedgång vid övervikt eller fetma, ett fettintag på 30E% varav högst 10E% mättat fett, ökat intag av fibrer (minst 15 g/1000 kcal) samt ökad fysisk aktivitet (minst 30 minuter/dag) påverkade insjuknande i typ 2 diabetes hos personer med försämrad glukostolerans och fann att detta minskade risken att insjukna i typ 2 diabetes med 58% jämfört med kontrollgruppen (19).

Lean *et. al.* återkallade antidiabetiska och antihypertensiva läkemedel hos personer med typ 2 diabetes och ersatte dessa med en VLCD behandling i tre till fem månader, därefter en återintroduktion av mat i två till åtta veckor och stöd för en långsiktig bibehållning av viktnedgången (17). Remission av sjukdomen uppnåddes hos 46% i interventionsgruppen jämfört med 4% i kontrollgruppen (17).

Forskning tyder på att en medelhavskost utan kalori restriktion möjligen kan förebygga risken att insjukna i typ 2 diabetes (18). Dock har studien studerat personer med hög risk att drabbas av en hjärt- och kärlsjukdom (personerna hade typ 2 diabetes eller tre utav följande riskfaktorer; rökning, hypertoni, högt LDL-kolesterol, lågt HDL-kolesterol, tidig debut av hjärt- och kärlsjukdom i familjen, övervikt eller fetma) men preliminära data från studien fann ändå att personer som åt medelhavskost hade 50% lägre risk att insjukna i typ 2 diabetes (18).

För att undvika framtida kardiovaskulära sjukdomar samt sänka HbA1c har fetmakirurgi visat sig vara positivt vid diabetes troligtvis tack vare de positiva effekter på vikt nedgång som en fetmakirurgi ger (10). Dock kan fetmakirurgi ge en ökad risk för diverse komplikationer såsom tarmvred, buksmärtor, läckage, anemi, malabsorption, psykiska besvär och alkoholmissbruk (10).

Regelbundet under sjukdomsförloppet tas blodglukos samt HbA1c för att se om behandlingen är optimal (20). Om blodglukos och HbA1c är svårkontrollerade trots de ovannämnda livsstilsförändringarna är medicinering ett alternativ. Det vanligaste läkemedlet för att behandla typ 2 diabetes är metformin vilket fungerar genom att öka cellernas insulinkänslighet. Andra alternativ är sulfonureider, glitnider, akarbos, inkretiner och SGLT2 hämmare vilka alla fungerar genom att antingen öka insulinkänsligheten eller öka kroppens insulinproduktion. För de flesta personer med typ 2 diabetes blir insulin vid ett eller annat tillfälle nödvändigt då insulinresistensen fortsätter att öka ju längre man är sjuk. Insulinet kan tas via injektion eller via pump beroende på patientens önskemål (20).

Det finns olika sorters insulin, humant långverkande insulin är detsamma som det kroppen producerar och snabbverkande insulin är måltidsinsulin som tas i anslutning till måltid (2). Ett snabbverkande humant insulin ger effekt och börjar sänka blodsockret efter ungefär en halvtimme. Det har sin största effekt efter en till tre timmar och effekten sitter i cirka 6-8

timmar. Ett snabbverkande insulin kan kombineras med annan typ för en mer långverkande effekt (2).

1.9 D-vitamin

D-vitamin är ett förstadium till ett hormon vars kemiska struktur liknar kolesterol, gallsyra och könshormon (2). D-vitamin finns i två huvudformer; ergokalciferol, D2 som har ett vegetabiliskt ursprung och kolecalciferol D3 som har ett animaliskt ursprung. Båda formerna fungerar som provitaminer som i kroppen via två hydroxyleringar i levern samt njurarna aktiveras till ett aktivt vitamin (2).

D-vitamin ökar absorption av kalcium och fosfor från tarmen samt förbättrar reabsorption av kalcium i njurarna vilket resulterar i att koncentrationen av dessa mineralämnen ökar i plasma. D-vitamin bidrar därmed till mineralämnens homeostas i plasma och reglerar benvävnadens omsättning (21). Förutom D-vitaminets betydelse för god skeletthälsa så ingår D-vitamin i många biokemiska processer i kroppen och D-vitamin receptorer finns i många olika celltyper. Därav hypotesen att D-vitamin har betydelse för uppkomst av flertalet sjukdomar men evidensen är i dagsläget svagt (22).

Långvarig D-vitaminbrist orsakar rakit hos barn och osteomalaci hos vuxna (22).

Tillsammans med kalcium har D-vitamin skyddande effekter på benhälsa och minskar risk för fallolyckor och frakturer. D-vitamin har en möjlig koppling till hjärt- och kärlsjukdomar, bröstcancer, tjock- och ändtarmscancer samt muskelstyrka hos personer med låg D-vitaminstatus (22).

Det finns bara några få livsmedel som naturligt innehåller D-vitamin vilket gör att endast 30% av D-vitaminbehovet täcks via kosten (21). Den viktigaste källan till D-vitamin är syntes genom solexponering (21). I kosten finns D-vitamin i bland annat; fet fisk, äggula samt i berikade mejeriprodukter och matfetter (2).

D-vitamin mäts i plasma/serum som 25-hydroxyD-vitamin (25(OH)D) och behöver vara minst 50 nmol/L. Genom ett intag på 10µg är det möjligt att bibehålla denna koncentration med förutsättning för viss solexponering under sommarhalvåret (22). Rekommenderat intag av D-vitamin är 10µg för 0-74 åringar med normal solexponering men vistas man ute i solen i begränsad utsträckning rekommenderas 20 µg. Likaså rekommenderas 20 µg för personer > 75 år (22). Enligt Riksmaten 2010-2011 hade 67% av deltagarna ett genomsnittligt intag av D-vitamin på 7,5 µg och endast 19 % hade ett intag över det rekommenderade intaget 10 µg (22).

Personer med fetma drabbas lättare av D-vitaminbrist då fettväven effektivt lagrar in D-vitamin och gör det otillgängligt för kroppen (21). Andra riskgrupper är personer med heltäckande kläder eller som inte vistas utomhus i solen tillräckligt, personer med lågt energiintag, personer som inte äter fet fisk och/eller D-vitaminberikade produkter, vegetarianer och veganer samt mörkhyade då pigmentet gör produktionen av D-vitamin långsammare (22). Även äldre > 75 år drabbas lätt av D-vitaminbrist då behov i förhållande till intag är stort samt att produktion av 25(OH)D i huden är lägre vid solexponering (22).

Livsmedelsverket rekommenderar alla barn < 2 år, personer med mycket begränsad solexponering samt personer som inte äter fisk och/eller D-vitaminberikade produkter att ta tillskott på 10 µg/dag. För äldre > 75 år rekommenderas ett tillskott på 20 µg/dag (22).

1.10 D-vitamin och diabetes

Palomer *et. al.* och Mathieu *et. al.* föreslår ett samband mellan D-vitamin och uppkomst av typ 2 diabetes eftersom D-vitaminbrist har visat sig försämra insulinsyntes och insulinutsöndring hos både människor och djurmodeller (21, 23). D-vitamin supplementering till personer med D-vitaminbrist har visat sig förbättra betacellsfunktion och därmed även glukostolerans (24). D-vitamin reglerar kalciumnivå i plasma som i sin tur har betydelse för insulinsyntes och insulinutsöndring (21). I bukspottkörteln finns D-vitamin receptorer (21, 23) och D-vitamin bindande proteiner vilket skulle kunna innebära att D-vitaminet kan påverka bukspottkörteln direkt (21). Då D-vitamin modulerar uttryck för insulinreceptorer och insulinsekretion kan det innebära att D-vitamin har en betydelse för utveckling och patogenes av typ 2 diabetes (21).

1.11 Problemformulering

Forskning har visat att D-vitaminbrist kan försämra insulinsyntes och insulinutsöndring samt att betacellsfunktion kan förbättras av D-vitamin supplementering vilket innebär att det kan finnas potentiella effekter av D-vitamin supplementering hos personer med typ 2 diabetes.

1.12 Syfte

Att systematiskt sammanställa evidens för om D-vitamin supplementering kan förbättra glukosmetabolismen hos vuxna personer med typ 2 diabetes.

1.13 Frågeställning

Kan D-vitamin supplementering förbättra glukosmetabolismen hos vuxna personer med typ 2 diabetes?

2. Metod

Det primära effektmåttet som valdes för denna översiktsartikel var förbättrad glukosmetabolism hos personer med typ 2 diabetes uttryckt i HbA1c. Sekundärt effektmått var P/B-glukos. Vi valde även att kolla på 25(OH)D nivåer som ett mått på följsamhet. Relevant intervention för frågeställningen var supplementering av D-vitamin i kombination med vanlig behandling av typ 2 diabetes. Som vanlig behandling av typ 2 diabetes åsyftas kostbehandling och/eller medicinering samt råd kring fysisk aktivitet som en person med typ 2 diabetes får inom sjukvården idag.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier av artiklar var följande: RCTer genomförda på vuxna män och/eller kvinnor > 18 år. Personerna skulle vara diagnostiserade med typ 2 diabetes och behandlade med kost- och/eller tablettbehandling. Studielängd skulle vara minst sex månader. Interventionen skulle vara D-vitamin supplementering i kombination med kost- och/eller tablettbehandling och jämföras mot kost- och/eller tablettbehandling utan D-vitamin supplementering. Det valda primära effektmåttet HbA1c skulle ha följts upp i studien.

Exklusionskriterier av artiklar var följande: studier där personerna var insulinbehandlade, gravida, ammande, barn 0-18 år eller hade njur/lever problematik. Även studier med kortare studielängd än sex månader exkluderades likaså studier där D-vitamin supplementering används i kombination med supplementering av andra mineraler t.ex. kalcium.

2.2 Datainsamlingsmetod

Innan litteratursökningen gjordes i databaserna PubMed (2019-03-26) och Scopus (2019-03-27) letades sökord och MeSH-termer upp. Tre block byggdes upp för sökning i PubMed. Första blocket var interventionen, andra blocket populationen och tredje blocket var det primära effektmåttet. MeSH-termer som användes i litteratursökningen i PubMed var HbA1c, vitamin D och Diabetes Mellitus, type 2. För sökning i titel/abstrakt i PubMed användes sökorden HbA1c, calcitriol och Diabetes. Till litteratursökningen i Scopus användes samma sökord som för sökning i PubMed. Litteratursökningen med kombinationen av sökord och MeSH-termer beskrivs utförligt i tabell 1.

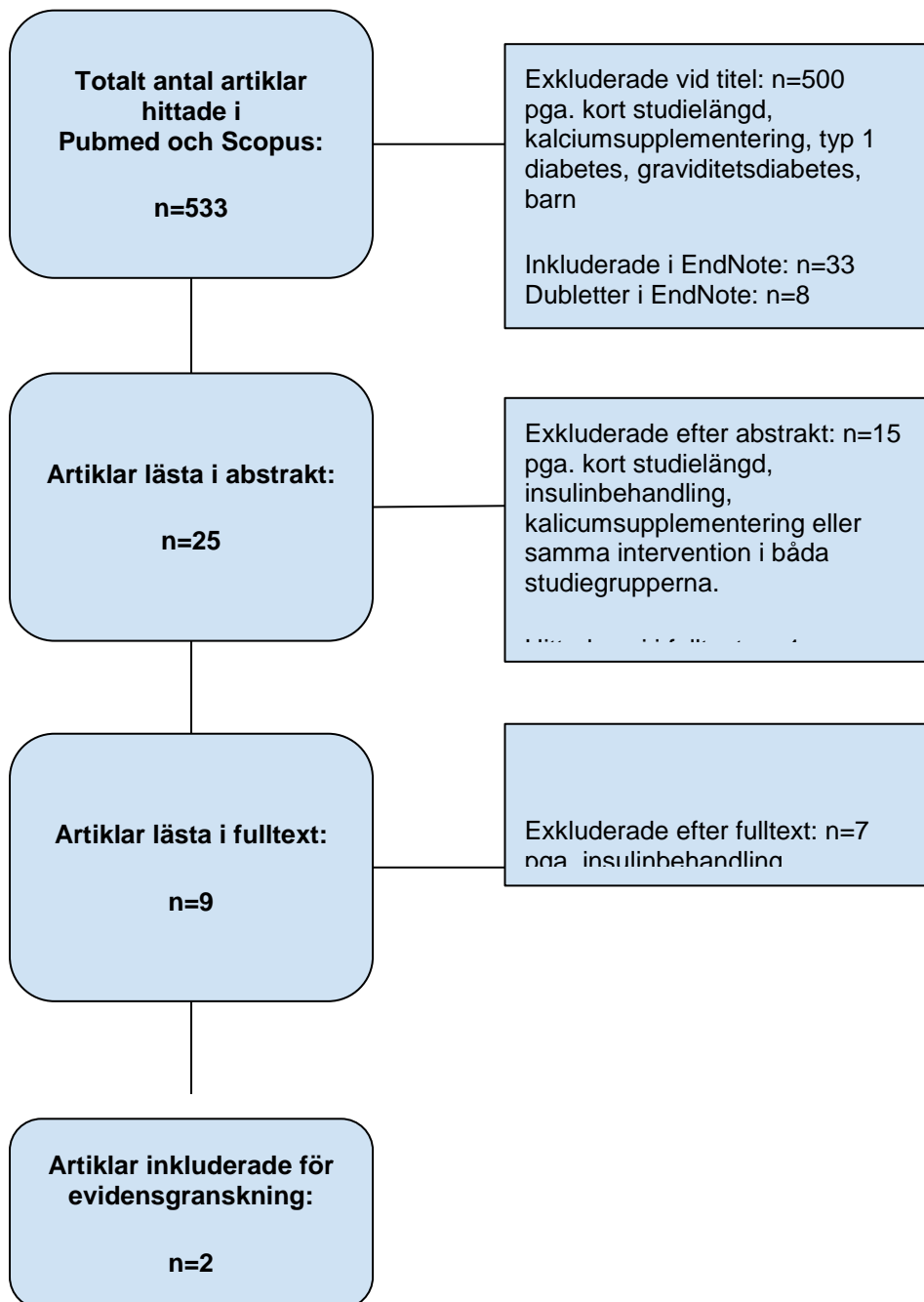
Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen i PubMed och Scopus

Databas	Datum för sökning	Sökord, fri sökning, via MeSH term	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till valda artiklar
Pubmed	26/3-2019	(((HbA1c[MeSH Terms]) OR HbA1c[Title/Abstract])) AND ((Diabetes Mellitus, type 2[MeSH Terms]) OR Diabetes[Title/Abstract])) AND (((vitaminD[MeSH Terms]) OR calcitriol[MeSH Terms]) OR "vitaminD"[Title/Abstract]) OR calcitriol[Title/Abstract])	399	1	(25)
Scopus	27/3-2019	"vitaminD" OR "Calcitriol" AND "Diabetes" AND "Diabetes Mellitus,type 2" AND "HbA1c")	135	1	(26)
Totalt antal studier			534	2	(25, 26)

2.3 Databearbetning

Artiklar som valdes ut efter litteratursökningen i Pubmed och Scopus (n=534) inkluderades eller exkluderades till en början efter läsning av titel. De inkluderade artiklarna (n=33) lades in i referensprogrammet EndNote för kontroll av dubletter. Åtta dubletter hittades. Efter borttagning av dubletter lästes de inkluderade artiklarna (n=25) i abstrakt. Artiklar (n=15) exkluderades efter läsning av abstrakt pga. för kort studielängd, insulinbehandling, kalicumsupplementering eller för att alla deltagare i studien fick samma intervention/D-vitamin supplementering. Lo et. al hittades inte trots flera sökvägar (27). Nio artiklar lästes i fulltext. Sex exkluderades pga. insulinbehandling eller mikrovaskulära komplikationer. Tre artiklar uppfyllde inklusions- och exklusionskriterierna (25, 26, 28). En studie ekluderades ytterligare då rapportering av baslinjevärden ej skett på ett korrekt sätt (28). Se figur 1 för information om inkludering och exkludering av artiklar.

Figur 1. Flödeschema över inkluderade och exkluderade artiklar



2.4 Kvalitetsgranskning

Kvalitetsgranskning av inkluderade artiklar (n=2) genomfördes med SBU:s granskningsmall för randomiserade studier (29). Granskningen av relevans och kvalitet bedömdes separat av tre granskare. Därefter hölls en gemensam diskussion för att tillsammans enas om en gemensam bedömning. Risk för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt intressekonfliktsbias bedömdes i granskningen. En övergripande bedömning gjordes sedan för låg, medelhög eller hög risk för bias.

2.5 GRADE

Slutligen bedömdes det vetenskapliga underlaget för det primära effektmåttet HbA1c, det sekundära effektmåttet P/B-glukos samt följsamhetsmålet 25(OH)D av tre granskare separat. Därefter hölls en diskussion för att tillsammans enas om en gemensam bedömning. Evidensgraderingen av de två utvalda artiklarna genomfördes med hjälp av SBU:s mall "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE (30). De valda effektmåtternas evidensstyrka samt följsamhetsmålet bedömdes som stark (++++), måttligt stark (+++), begränsad (++) eller otillräcklig (+) utifrån studiernas risk för bias enligt SBU:s kvalitetsgranskningsmall för randomiserade studier samt utifrån studiernas överensstämmelse, överförbarhet, publikationsbias och precision.

3. Resultat

3.1 Beskrivning av studier

De utvalda artiklarna studerade D-vitamin supplementering i tablettform (25) eller som oralt calcitriol (D3) (26). En studie fick en tablett innehållande 4000 IU D3 per dag under 48 veckor (25) och en studie fick eller 60 000 IU oralt calcitriol (D3) i veckan i sex veckor och därefter samma dos en gång var fjärde vecka till studiens slut (26). Kontrollgruppen fick tabletter utan D-vitamin (25) eller oralt MCC (microcystalline cellulose) (26). Artiklarna studerade likartad population; personer med typ 2 diabetes som tablettbehandlades och/eller livsstilbehandlades (25, 26). Medelåldern och genomsnitts BMI i en studie var 60 år respektive ca 30 kg/m² (25). En studie hade en lägre medelålder på 48-50 år samt ett lägre genomsnitts BMI på ca 25 kg/m² (26). Deltagarna i samtliga artiklar fick inte insulinbehandling. I den ena studien behandlades ca. 78% i både kontrollgrupp och interventionsgrupp med metformin (25). En studie har ett stort bortfall i både interventiongruppen och kontrollgruppen (26). För en sammanfattande studiebeskrivning se tabell 2. En mer detaljerad beskrivning av studierna och kvalitetsgranskning bygger på var och en av studierna separat.

Tabell 2. Sammanfattande studiebeskrivning av de två utvalda artiklarna.

	Angellotti et. al, 2018, USA (25)	Upreti et. al, 2018, Indien (26)
Studiedesign	RCT	RCT
Studiepopulation	Ålder: 25-75 år BMI: 23-42 kg/m ² Stabil typ 2 diabetes Livsstilsbehandling och/eller metformin Antal intervention: 66 Antal kontroll: 61	Ålder: 21-60 år Typ 2 diabetes Stabil dos metformin de senaste 3 månaderna D-vitamin nivå ≤ 30 ng/ml Antal intervention: 34 Antal kontroll: 37
Intervention	1 tablett av 4000 IU D ₃ dagligen under 48 veckor	60 000 IU oralt calcirol (D ₃)/vecka under 6 veckor och därefter 1 gång var fjärde vecka i 24 veckor.
Kontroll	Icke D-vitamin innehållande placebotabletter.	Oralt MCC (microcrystalline cellulose)
Effektmått HbA1c	48 veckor efter baseline: Ingen skillnad mellan grupperna	6 månader efter baseline: Signifikant effekt av D-vitamin supplementering
Bortfall	10% intervention 9% kontroll	12 % intervention 19 % kontroll
Biverkningar	Inga fall av hyperkalcemi Ett fall av njursten	Inga biverkningar rapporterade
Studiekvalité	Medelhög	Låg

3.1.1 Angellotti et al, 2018, USA (25)

Vitamin D Supplementation in Patients With Type 2 Diabetes: The D-vitamin for Established Type 2 Diabetes (DDM2) Study

Denna RCT var utförd i USA och blev publicerad 2018. Syftet med studien var att undersöka effekt av av D-vitamin supplementering på betacellsfunktion och HbA1c hos personer med välkontrollerad typ 2 diabetes.

Till studien rekryterades 127 personer via en sökning av elektroniska journaler. Patienterna skulle ha en välkontrollerad typ 2 diabetes (HbA1c ≤ 7,5%, utan förväntad ändring i diabetesbehandling under de kommande 24 veckorna), vara mellan 25-75 år, ha ett BMI mellan 23-42 kg/m² samt vara behandlade med livsstilsbehandling och/eller metformin. D-vitaminstatus (definierat som koncentration av 25(OH)D i blodet) vid baseline var inte en inklusionskriterie då författarna menar på att definitionen av optimal 25(OH)D nivå i blod är oklart samt att nivån varierar beroende på årstider och hudfärg.

Patienterna randomiserades in i en interventionsgrupp (n=66) eller en kontrollgrupp (n=61), där interventionsgruppen fick en tablett innehållande 4000 IU D₃/dag under 48 veckor medan kontrollgruppen fick placebotabletter som ej innehöll D₃. Under studiens första 24 veckor avråddes ändring i patientens ordinarie diabetesbehandling men en ändring tilläts under studiens sista 24 veckor. Deltagare och forskare var blindade för given intervention. HbA1c och 25(OH)D nivåer mättes vid baseline, vecka 16, 24, 36 samt vecka 48. Vid baseline och vecka 24 genomfördes ett 75 g oralt glukosbelastningstest (OGTT) där B-glukos, insulin samt C-peptid mättes.

HbA1c ökade med 0,2% (± 0,06% respektive 0,07%) i interventionsgruppen och kontrollgruppen efter 48 veckor. I interventionsgruppen sänkte 10% sin diabetesmedicin eller

sänkte HbA1c med $\geq 0,4\%$ efter behandlingen jämfört med kontrollgruppen (5%) efter 48 veckor. En ökning eller ingen förändring av diabetesmedicinering eller HbA1c sågs hos 90% i interventionsgruppen och hos 95% i kontrollgruppen efter 48 veckor. Studien visade ingen effekt av D-vitamin supplementering på insulinsekretion eller insulinkänslighet vid vecka 24 efter genomfört OGTT-test och inte heller visade någon effekt på C-peptid eller blodglukos, dock redovisas inte dessa resultat i siffror studien. Nivån av 25(OH)D ökade med 20,5 ng/ml från baseline till 47,1 ng/ml efter 24 veckors behandling i interventionsgruppen. I kontrollgruppen minskade koncentrationen av 25(OH)D med 1,6 ng/ml till 25,5 ng/ml efter 24 veckor. Nivån av 25(OH)D efter 48 veckors behandling var samma som efter 24 veckor. För mer detaljerad redovisning av resultat se tabell 3.

Av de 127 patienterna deltog 90 % vid 48 veckors besöket. Bortfallet var 10 % i interventionsgruppen samt 9% i kontrollgruppen. Fyra patienter totalt, en i interventionsgruppen och tre i kontrollgruppen valde att lämna studien av personliga skäl. Tillskotten tolererades väl, endast två deltagare misslyckades med att ta tillskotten, en pga njursten och av personliga skäl men deltog vid uppföljningsbesöken. Tre patienter deltog vid 24 veckors besöket men genomförde ej OGTT pga tekniska skäl. Dessa patienter exkluderades från analysen av OGTT men inkluderas i HbA1c analysen.

Studiekvalitet: Studien bedömdes ha medelhög risk för systematiska bias. Selektionsbias bedömdes vara låg då en lämplig randomiseringsmetod använts samt att grupperna var sammansatta på ett likartat vis. Behandlingsbias bedömdes vara låg då studiedeltagare och behandlare var blindade samt att båda grupperna har behandlats på ett likartat vis (tablett en gång/dag). Bedömningsbias bedömdes vara låg då effektmåttet HbA1c är okänsligt för bias och har mätts vid optimala tidpunkter. Bortfallsbias bedömdes vara lågt då bortfallet är lika stort i båda grupperna (10% intervention och 9% kontroll) samt att man väl analyserat orsaker till bortfallet. Rapporteringsbias bedömdes vara medelhög då studien inte redovisar resultat på B-glukos och C-peptid i siffror. Studien visade även resultat på en subgrupp (enbart livsstilsbehandlade som fick D-vitamin supplementering) där positivt resultat syntes efter 24 veckor men inte vid andra uppföljningar. Intressekonfliktsbias bedömdes vara låg eftersom läkemedelsbolaget bara tillverkade tablettorna, inte sponsrade studien. Studiekvaliteten bedömdes därför vara medelhög.

3.1.2 Upreti et al, 2018, Indien (26)

Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study

Denna studie var en randomiserad placebokontrollerad pilotstudie utförd i Indien som blev publicerad 2018. Syftet med studien var att undersöka hur D-vitamin supplementering påverkade postprandiell glykemi och insulinutsöndring hos personer med typ 2 diabetes som hade en D-vitaminbrist.

Till studien rekryterades 71 personer med typ 2 diabetes från Command Hospital, Bangalore. Personerna skulle vara mellan 21-60 år, ha fått en stabil dos metformin under de senaste tre månaderna, ha ett HbA1c $\leq 8,5\%$ samt en D-vitamin status (D2 och D3) ≤ 30 ng/ml.

Deltagarna randomiserades in i en interventionsgrupp (n=34) eller i en kontrollgrupp (n=37). Interventionsgruppen fick 60 000 IU oralt calcitrol (D3) i veckan i sex veckor och därefter samma dos en gång var fjärde vecka till studiens slut. Behandlingen varade totalt i sex

månader. Kontrollgruppen fick oralt MCC (microcrystalline cellulose). Tidigare mediciner såsom metformin, statiner och huvudvärkstabletter fick fortsätta som vanligt under studien. Uppföljning skedde var fjärde vecka.

Vid baseline och efter studietidens slut togs HbA1c och D-vitaminstatus. Fastande P-glukos (FPG) samt postprandiell P-glukos (PPPG) togs under uppföljningarna var fjärde vecka. Även blodtryck och blodfetter följdes upp under studien.

Vid baseline låg grupperna likvärdigt i D-vitaminstatus (interventionsgruppen $25,29 \pm 8,58$ ng/ml och kontrollgruppen $26,69 \pm 11,92$ ng/ml) men efter behandlingstiden låg interventionsgruppen betydligt högre ($68,46 \pm 10,22$ ng/ml) jämfört med kontrollgruppen där D-vitaminstatus var oförändrad. En signifikant effekt av D-vitamin supplementering gick även att se på alla glykemiska mått (HbA1c, fastande P-glukos och postprandiellt P-glukos) De glykemiska måtten var liksom D-vitaminstatus oförändrat i kontrollgruppen. Förbättringarna i interventionsgruppen skedde gradvis under de första 3 månaderna och var sedan bibehållna studietiden ut. Signifikant effekt av D-vitamin supplementering sågs dessutom på både systoliskt och diastoliskt blodtryck samt total kolesterol. Effekten på LDL-kolesterol tenderade mot signifikant.

Totalt slutfördes studien av 60 patienter utav de 71 (15% bortfall) som inkluderades. Fyra patienter i interventionsgruppen (12% bortfall) och sju patienter i kontrollgruppen (19% bortfall) fullföljde ej studien men orsakerna till bortfallet var inte analyserade i studien.

Studiekvalitet: Studien bedömdes ha hög risk för systematiska bias. Selektionsbias bedömdes som medelhög då det var signifikant fler manliga patienter i kontrollgruppen. Behandlingsbias och bedömningsbias bedömdes vara lågt då båda grupperna har behandlats på ett likartat sätt samt att effektmåttet HbA1c är okänsligt för bias och mätt vid optimala tidpunkter. Bortfallsbias bedömdes vara hög eftersom bortfallet i interventionsgruppen var 12% och bortfallet i kontrollgruppen var 19% samt att orsaker till bortfallet ej är analyserade. Rapporteringsbias bedömdes vara medelhög då de ej mätt biverkningar på ett systematiskt sätt. Intressekonfliktsbias bedömdes vara medelhög då författarna inte angivit några conflict of interest. Studiekvalitetén bedömdes därför som låg.

3.2 Resultat på HbA1c, P/B-glukos och 25(OH)D nivåer

Angellotti *et. al.* visade ingen effekt på HbA1c eller B-glukos av D-vitamin supplementering (25). Upreti *et. al.* visade signifikant effekt på HbA1c och P-glukos (26). De båda studierna visade signifikant effekt av D-vitamin supplementering på 25(OH)D nivåer (25, 26). Se tabell 3 för en mer detaljerad redovisning av artiklarnas resultat av valda effektmått samt följsamhetsmått.

Tabell 3. Resultattabell

Effektmått	Antal studier och antal deltagare	Baseline	Intervention	Kontroll	P-värde
HbA1c	En studie (25) 127 deltagare	6,6 ± 0,5%	+ 0,2 ± 0,06%	+ 0,2 ± 0,07%	0,866
	En studie (26) 71 deltagare	7,29 ± 0,65%	- 0,27 ± 0,41%	+ 0,07 ± 0,49 %	0,006*
P-glukos	1 studie (26) 71 deltagare	130,85 ± 35,65 mg/dl	102,6 ± 32,8 mg/dl	119,2 ± 35,3 mg/dl	< 0,001 *
25(OH)D	1 studie (25) 127 deltagare	26,6 ng/ml ± 11,1	47,1 ng/ml ¹	25,5 ng ¹	< 0,001*
	1 studie (26) 71 deltagare	25,99 ± 10,25 ng/ml	68,46 ± 10,22 ng/ml	28,71 ± 9,69 ng/ml	< 0,001*

* Statistiskt signifikant

¹ Saknar standardavvikelse.

3.3 Evidensgradering enligt GRADE

De utvalda effektmåtten och följsamhetsmättet bedömdes var och en för sig enligt GRADE. Evidensgradering för det primära effektmåttet HbA1c utgick från starkt vetenskapligt underlag (++++) då studierna är RCTer men fick slutligen bedömningen att det fanns ett lågt vetenskapligt underlag (++) då en studie visade ett signifikant resultat på HbA1c efter D-vitamin supplementering medan en studie visade ingen effekt. Det sekundära effektmåttet P-glukos slutade på ett måttligt vetenskapligt underlag (+++) då studien visade en signifikant effekt på P-glukos. För det valda följsamhetsmättet 25(OH)D-vitamin finns det måttligt vetenskapligt underlag (+++) att D-vitamin supplementering ökar koncentration i plasma då de båda studierna visade en signifikant effekt av D-vitamin supplementering på 25(OH)D nivåer.

Effektmåtten HbA1c och P-glukos samt följsamhetsmättet 25(OH)D nedgraderades direkt ett steg för bias (se tabell 4). Angellotti *et. al.* bedömdes att ha medelhög risk för bias enligt SBUs kvalitetsgranskningsmall eftersom studien redovisar subgrupper samt att studien inte redovisar resultat på C-peptid och B-glukos i siffror vilket medförde att vi inte kunde använda oss av dessa effektmått (25). Upreti *et. al.* bedömdes att ha hög risk för bias enligt SBUs kvalitetsgranskningsmall då studien har ett stort bortfall i både kontrollgruppen och interventionsgruppen, analyserar inte bortfallet eller eventuella biverkningar, har signifikant fler manliga patienter i kontrollgruppen samt att studien inte anger eventuella intressekonflikter (26). Överförbarheten för samtliga effektmått samt följsamhetsmätt bedömdes ha en viss osäkerhet då Upreti *et. al.* är utförd i Indien (26) men detta ansåg vi inte var tillräckligt för nedgradering (se tabell 4). Därmed fick effektmåttet P-glukos samt följsamhetsmättet 25(OH)D ett måttligt vetenskapligt underlag (+++) att D-vitamin supplementering sänker P-glukos samt ökar 25(OH)D-nivåer hos personer med typ 2 diabetes (se tabell 4).

Effektmåttet HbA1c nedgraderades ytterligare ett steg eftersom det bedömdes att det fanns en viss heterogenitet i överensstämmelsen mellan studierna (se tabell 4) då en studie visade en signifikant sänkning av HbA1c (26) medan en studie visade ingen sänkning av HbA1c (25).

Därmed bedöms effektmåttet HbA1c ha ett lågt vetenskapligt underlag (++) att D-vitamins supplementering sänker HbA1c hos personer med typ 2 diabetes (se tabell 4).

Tabell 4. Evidensstyrka för effektmått samt följsamhetsmått efter bedömning enligt GRADE

Bedömningskriterier	Effektmått: HbA1c	Effektmått: P-glukos	Följsamhetsmått: 25 (OH) D-vitamin
Antal studier	2	1	2
Risk för bias	Allvarliga begränsningar (-1)	Allvarliga begränsningar (-1)	Allvarliga begränsningar (-1)
Överensstämmelse mellan studier	Viss heterogenitet (?) ¹	-	Inga problem (0)
Överförbarhet	Viss osäkerhet (?) ²	Viss osäkerhet (?) ²	Viss osäkerhet (?) ²
Precision	Inga problem (0)	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Publikationsbias	Inga problem (0)	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Antal frågetecken	1 (-1) ³	1(0)	1(0)
Evidensstyrka för detta effektmått	lågt (++)	måttligt (+++)	måttligt (+++)

¹ En studie visar signifikant effekt på HbA1c av D-vitamin supplementering.

² Viss osäkerhet pga. en enskild studie är utförd i Indien, men detta anser vi inte är nog för nedgradering.

³ Nedgradering ett steg pga. ett frågetecken.

4. Diskussion

4.1 Metoddiskussion

Databaserna PubMed och Scopus användes för litteratursökningen. Det kan hända att artiklar inom ämnet har missats om de publicerats på andra databaser, eller om de är publicerade på andra språk än engelska eller svenska. I litteratursökningen har både MeSH-termer och synonymier till dessa använts för att få en så bred sökning som möjligt, men trots detta är det möjligt att det kan ha missats nypublicerade studier som ännu inte märkts med MeSH-termer eller om titeln varit missvisande. För litteratursökningen i Scopus användes samma sökord som för sökningen i PubMed men med en annan kombination (se tabell 1). Antal träffar i Scopus hade blivit fler om vi valt att söka på "Diabetes" eller "Diabetes Mellitus, type 2" men då vi bara var ute efter att kolla på personer med typ 2 diabetes så valde vi redan i sökningen att utesluta artiklar som studerat personer med typ 1 diabetes, en prediabetes eller en graviditetsdiabetes. Vi sökte i tre block i PubMed där det första blocket var interventionen, det andra blocket var populationen och det sista blocket var vårt primära effektmått HbA1c. Det är möjligt att vi hade fått fler träffar av att inte inkludera HbA1c i sökningen men då hade vi heller inte garanterat att artiklarna följt upp HbA1c som är vårt primära effektmått.

Denna översiktsartikel har skrivits av tre författare vilket kan anses som en fördel då tre personer valt ut artiklar utifrån inklusions- och exklusionskriterierna och granskat studier inom ämnet. Författarna är dock oerfarna på att göra litteratursökningar i databaser och skriva en översiktsartikel vilket skulle kunna påverka resultatet. Författarna har genomfört separata granskningar utifrån standardiserade mallar från SBU och därefter hölls en gemensam diskussion. Detta är en styrka som medför flera infallsvinklar och ger på så sätt en mer rättvis granskning. Evidensgraderingen enligt GRADE för utvalda effektmått genomfördes som ovan. Vi anser att det finns en risk för att bedömningen av det sekundära effektmåttet P-

glukos kan vara missvisande då vi inte hade en till studie att jämföra effekten på P-glukos med.

4.2 Resultatdiskussion

4.2.1 Resultat på 25(OH)D nivåer av D-vitamin supplementering

Denna litteratursökning fann två studier som granskats och vägts samman. I båda studierna fick interventionsgrupperna supplementering av men dos, frekvens och duration av D-vitamin supplementering har varierat mellan studierna (25, 26). Kontrollgrupperna har fått placebotabletter (25) eller oralt MCC (26).

Angellotti *et. al.* fick dubbelt så lång behandling samt ett D-vitamintillskott dagligen (25) vilket skulle kunna ha möjlighet att ha påverkat 25(OH)D nivåerna och effekten på HbA1c samt B/P-glukos mer jämfört med Upreti *et. al.* Högsta nivån 25(OH)D fick dock deltagare i Upreti *et. al.* som fick den största dosen D3 vid ett och samma tillfälle (60 000 IU) vid sammanlagt tolv tillfällen under studietidens 6 månader, till en början en gång per vecka och senare var fjärde vecka (26). Utifrån dessa resultat har en stor dos D-vitamin en gång per vecka eller en gång i månaden bättre effekt på 25(OH)D nivåer än ett dagligt tillskott av D-vitamin.

D-vitamin är ett fettlösligt vitamin och en liten del är därför upplöst i plasma (31). Toxiska effekter av D-vitamin har inte observerats vid en 25(OH)D koncentration under 50 ng/ml och det högsta dagliga säkra intaget av D-vitamin hos ungdomar och vuxna verkar vara 4000 IU (32). European Food Safety Authority (EFSA) har fastställt en övre gräns för intag (UL) där ett D-vitamin intag på 100 mg/dag tros vara säkert för vuxna och barn 11-17 år (22). Konsekvensen av D-vitamintoxicitet är hyperkalcemi och hyperkalciuri som orsakar neuropsykiatriska symtom såsom hallucinationer, depression och förvirring; gastrointestinala symtom såsom förstoppning, kräkningar och illamående; symtom från njurarna såsom polyuri, njurkolik och njurstenar samt kardiovaskulära symtom såsom ektopi (32). Angellotti *et. al.* gav en daglig D-vitamin dos på 4000 IU (25) vilket är den största tolerabla dagliga dosen D-vitamin som anses säkert enligt EFSA och Tebben *et. al.* (22, 32). Tebben *et. al.* föreslår även att det kan finnas ett samband mellan stora doser D-vitamin och ökad risk för frakturer och fallolyckor (32). Bischoff-Ferrari *et. al.* visade att en stor månadsdos D-vitamin (60 000 IU eller 24 000 IU + 300 ug calcifediol) förbättrade 25(OH)D nivåer bättre än en lägre månadsdos (24 000 IU) men ökade risken för frakturer och fallolyckor (33). Upreti *et. al.* gav interventiongruppen 60 000 IU D-vitamin en gång per vecka till en början men sedan en gång var fjärde vecka och fick visserligen bäst resultat på 25(OH)D nivåer (26) jämfört med Angellotti *et. al.* (25) men dosen som deltagare i Upreti *et. al.* fick (26) skulle möjligtvis kunna föra med sig negativa effekter enligt Bischoff-Ferrari *et. al.* (33).

Angellotti *et. al.* och Upreti *et. al.* visade båda en signifikant effekt av D-vitamin supplementering på 25(OH)D nivåer (25, 26). En möjlig förklaring till varför Upreti *et. al.* fick bäst resultat på 25(OH)D samt HbA1c och B/P-glukos skulle kunna vara att deltagarna hade en brist från början men så var inte fallet (26). Nivåerna av 25(OH)D låg på ca 26 ng/ml vid baseline och enligt Livsmedelsverkets rapport "Råd om D-vitamintillskott till riskgrupper" har personer en tillräcklig koncentration i plasma vid 20 ng/ml (22), detta innebär att studiedeltagarna i Upreti *et. al.* inte hade någon brist från början (26).

4.2.2 Resultat på glukosmetabolism av D-vitamin supplementering

Som nämnt tidigare visade samtliga studier i vår översiktsartikel ett signifikant resultat på 25(OH)D av D-vitamin supplementering trots att dagsdos, frekvens och duration varierade mellan studierna (25, 26). Endast en studie i vår översiktsartikel lyckades visa signifikanta resultat av D-vitamin supplementering på HbA1c och P-glukos (26).

Vad gäller den ordinarie diabetesbehandlingen valde vi att i vår översiktsartikel exkludera insulinbehandling. Saydia *et. al.* inkluderade insulinbehandling men kunde heller inte visa någon signifikant effekt på HbA1c eller P-glukos av 6 månaders D-vitamin supplementering (34). Detta tolkar vi som att diabetesbehandlingen (livsstil och/eller läkemedel/insulin) inte påverkar effekt på HbA1c av D-vitamin supplementering.

Upreti *et. al.* visade effekt på HbA1c och P-glukos av D-vitamin supplementering trots att deltagarna inte hade en D-vitaminbrist (26). Andra publicerade artiklar som visar positiva resultat av D-vitamin supplementering pekar dock på att det krävs en D-vitaminbrist för att se effekt på glukosmetabolism (35-38). Strobel *et. al.* som uppfyllde den här översiktsartikelns inklusions- och exklusionskriterier men som sedan exkluderades då studien ej presenterat baseline värdena på ett korrekt sätt studerade deltagare med typ 2 diabetes där alla hade en D-vitaminbrist vid studiens början (11.9 ng/ml) men lyckades ändå inte visa effekt av D-vitamin supplementering på HbA1c eller B-glukos (28).

Lim *et. al.* har studerat samband mellan D-vitaminstatus hos en asiatisk population med BMI 25 kg/m² och medelålder 50 år med risk att utveckla en typ 2 diabetes och drog slutsatsen att de med D-vitaminbrist hade en större risk att utveckla en typ 2 diabetes jämfört med personer med tillräckliga 25(OH)D nivåer (36).

Yousefi *et. al.* visade att supplementering med en daglig UL dos D-vitamin (4000 IU) hos personer med typ 2 diabetes i Iran med ett BMI 28 kg/m², medelålder 50 år och med en D-vitaminbrist (ca 15 ng/ml) förbättrar glukoskontroll (38). Detta resultat såg man trots att studien varade i endast två månader (38) men för att kunna utvärdera HbA1c krävs minst tre månader. Om resultat från studien är tillförlitligt kan därför diskuteras men resultatet kan visa på en möjlig effekt.

Jorde *et. al.* bekräftar teorin att D-vitamin supplementering inte förbättrar glukosmetabolism hos patienter med normala 25(OH)D nivåer (35).

Wu *et. al.* drar slutsatsen att D-vitamin supplementering kan förbättra glykemisk kontroll hos personer med typ 2 diabetes med en D-vitaminbrist eller hos personer utan fetma (37).

Yousefi *et. al.* och Lim *et. al.* har studerat en population med annat ursprung liksom Upreti *et. al.* samt med ett lägre BMI 25-28 kg/m² och lägre medelålder 50 år (38, 36, 26) jämfört med Angellotti *et. al.* (25). Möjliga förklaringar till varför Upreti *et. al.* visade effekt på HbA1c trots tillräckliga 25(OH)D nivåer är att deltagarna i studien hade ett lägre BMI, lägre ålder och ett indiskt ursprung (26).

Då hudfärg spelar en stor roll i förmågan att syntetisera D-vitamin i huden genom solexponering (22) kan det vara så att ursprung är en möjlig förklaring till varför Upreti *et. al.* visade positivt resultat på HbA1c och P-glukos (26). I Angellotti *et. al.* hade majoriteten (ca 80 %) av deltagarna en ljus hud (25) som bildar D-vitamin i huden bättre jämfört med personer med mörk hud (22).

Fettväven lagrar effektivt in D-vitamin och gör det otillgängligt för kroppen (21). Eftersom deltagarna i Angellotti *et. al.* hade ett högre BMI (25) och därmed troligtvis en större andel fettmassa som kan lagra in D-vitaminet från D-vitamintillskottet kan det vara en förklaring till varför D-vitaminet inte påverkade betacellernas insulinutsöndring.

Cirkulerande 25(OH)D stimulerar insulinreceptorn i betacellerna och ökar glukotransporten från tarmen (38). D-vitamin är även involverat i kalciummetabolismen och kalcium behövs för insulinfrisättning från betacellerna (39). Forskning har visat att D3 kan produceras av betacellerna och att betacellerna svarar snabbt på en behandling med D-vitamin (39). Enligt Bland *et. al.* skulle därför ett möjligt samband mellan D-vitaminstatus och bukspottskörtelfunktion finnas (39).

Krul-Poel *et. al.* föreslår en möjlig effekt av D-vitamin hos patienter med en okontrollerad diabetes (40). Soric *et. al.* visade en signifikant minskning av HbA1c efter D-vitamin supplementering hos patienter med en okontrollerad typ 2 diabetes med ett baseline HbA1c > 9% jämfört med C-vitamin (41). En teori är att D-vitamin supplementering möjligen kan ha effekt vid okontrollerad typ 2 diabetes. Soric *et. al.* definierar okontrollerad diabetes som HbA1c > 7% (41). De inkluderade artiklarna i vår översiktsartikel hade HbA1c värde mellan 6,6-7,29% vid baseline (25, 26), om deltagarnas HbA1c varit ännu högre kanske resultatet blivit annorlunda.

D-vitamin supplementering i kombination med kalcium exkluderades i den här översiktsartikeln eftersom kalcium har betydelse för insulinsyntes och insulinutsöndring (21). Enligt Tabesh *et. al.* tros D-vitamin och kalcium agera gemensamt snarare än var för sig och har studerade därför D-vitamin supplementering i kombination med kalcium supplementering (42). Studien varade dock endast i åtta veckor men visade att supplementering med kalcium och D-vitamin förbättrade glykemi hos personer med typ 2 diabetes och med en D-vitamin nivå < 30 ng/ml (42). Sabherwal *et. al.* studerade D-vitamin supplementering i kombination med kalcium hos personer med typ 2 diabetes och med D-vitaminbrist i södra Asien och visade på sänkt HbA1c och kroppsvikt vilket möjligtvis beror på ökade D-vitamin nivåer (43). Mitri *et. al.* drar dock slutsatsen att D-vitamin supplementering med eller utan kalcium hos personer med hög risk att utveckla en typ 2 diabetes förbättrar betacellsfunktion men visar ej signifikant effekt på HbA1c (44).

4.2.3 Positiva hälsoeffekter av D-vitamin supplementering

D-vitaminets roll på osteoporosa sjukdomstillstånd har sedan länge varit känt, detta orsakas till del av D-vitaminets viktiga roll att hjälpa kroppens kalciumabsorption från tarmen (45). I fallet kring benskörhet så säger studierna att efter behovet är nått så finns det inga mer positiva effekter att hämta från ökat D-vitamin intag (45).

D-vitamin supplementering har visat vissa hälsoeffekter, speciellt vid administration till bristpatienter. Upreti *et. al.* visade signifikant effekt på blodtryck och total kolesterol (26) Detta kan innebära att D-vitaminstatus eller supplementering har effekter som möjligen kan skydda mot hjärt- och kärlsjukdomar. Även Tabesh *et. al.* har visat positiva effekter på blodfetter dock i kombination med kalciumsupplementering (42).

4.2.4 Näringsfördelar av D-vitamininnehållande livsmedel

De livsmedel som innehåller D-vitamin innehåller även andra viktiga och bra näringsämnen. Fet fisk innehåller essentiella fettsyror (omega-3) som är nödvändigt för nervsystemet, näthinnans och kärlsystemets funktion (2). Fisk innehåller även selen som är aktivt i kroppens immunförsvar, det ingår även i vårt cellulära oxidationsskydd (46).

Från berikade mejeriprodukter får man även i sig kalcium som är viktigt för god skelett- och tandhälsa, blodets koagulation samt nerver och nervfunktion (47). Kalcium arbetar tätt sammanbundet med just D-vitamin då dess metabolit binder till receptorer i den intestinala cellväggen och därefter stimulerar den aktiva transporten av kalcium från tarm till omlopp. Till följd av detta har olika studier som jämfört minskad frakturrisik och kompletterat både D-vitamin och kalcium överlag presterat bättre än studier som bara kompletterat endera (48).

I Riksmaten vuxna 2010-11 gjordes kartläggningar av D-vitaminnivåer hos vuxna människor (22). Det som framkom var att medelintag för män och kvinnor låg på 7,6 µg/dag respektive 6,4 µg /dag. Då detta är lägre än de nuvarande rekommendationerna specificerar har Livsmedelsverket gjort en ny översyn av reglerna kring D-vitaminberikning i livsmedel. Dessa nya regler gick i kraft 16 maj 2018. Den nya revideringen höjde berikningsnivåerna i lagen om obligatorisk berikning (SLVFS 2018:5), formulerade nya grupper med risk för D-vitaminbrist samt höjde nivåerna som rekommenderades för riskgrupperna (22).

4.2.5 Globalt, jämställt och jämlikt perspektiv

Eftersom kroppens förmåga att bilda D-vitamin i huden beror på hudfärg, ålder och solexponering så är det viktigt att fånga upp riskgrupper; personer med mörk hud, äldre > 75 år, personer med begränsad solexponering (personer som inte är ute mycket i solen och personer med heltäckande klädsel) (22).

Intaget av D-vitamin är även beroende av kosten trots att den viktigaste källan till D-vitamin är solen (22). Personer som inte äter fet fisk och/eller D-vitaminberikade livsmedel är därmed också riskgrupper att drabbas av en brist och rekommenderas ta D-vitamintillskott (22).

Det går inte att göra något åt förmågan att bilda D-vitamin i kroppen av solexponering men man kan informera personer med mörk hud att de behöver vara ute något längre i solen jämfört med personer med ljus hud för att bilda samma mängd D-vitamin. På äldreboenden kan man informera personal att äldre har ett större behov av D-vitamin så att maten som serveras är rik på D-vitamin. För veganer och vegetarianer är det viktigt att välja en växtdryck som är berikad på D-vitamin samt komplettera med D-vitamin.

För att säkerhetsställa D-vitaminintag hos barn rekommenderar Rikshandboken i Barnhälsovården att alla barn upp till två års ålder dagligen kompletteras med 10 µg (49). Barn med heltäckande klädsel eller med begränsad solexponering, barn som inte äter fisk, barn som inte äter D-vitaminberikade livsmedel rekommenderas att fortsätta med D-dropparna under hela förskoleåldern. Barn med begränsad solexponering och som dessutom inte äter fisk eller D-vitaminberikade produkter rekommenderas tillskott på 20 µg D3 per dag (49). På ett liknande sätt skulle man kunna göra bland äldre < 75 år för att säkerhetsställa D-vitaminintaget då äldre har en sämre produktion av D-vitamin i huden samt att behovet är stort i förhållande till intag och risken finns att även solexponering är begränsad. En god D-

vitaminstatus kan bidra till god benhälsa och möjligheten finns att även hjärt-kärlhälsa och glukosmetabolism samt betacellsfunktion förbättras.

Vidare kan D-vitamin innehållande livsmedel och D-vitamin supplementering diskuteras från ett hållbarhetsperspektiv. För att komma upp i det dagliga rekommenderade intaget av D-vitamin på 10 µg via kosten krävs exempelvis 100 gram rå lax eller en liter D-vitaminberikad mjölk dagligen (22). Dubbla mängden krävs för att komma upp i rekommenderat intag för äldre < 75 år samt för personer med begränsad solexponering på 20 µg (22). Nordiska näringsrekommendationerna (NNR) rekommenderar ett ökat intag av fisk och skaldjur men frågan är om det är hållbart för miljö och klimat (50). Livsmedelsverket hävdar att om man skulle täcka befolkningens behov av D-vitamin utan berikning och tillskott skulle det innebära en ökad risk för utfiskning (22). Det är därför viktigt att välja fisk som fångats eller odlats på ett hållbart sätt (51). Livsmedelsverket belyser även att odlad lax kräver mycket foderfisk och kan orsaka övergödning samt att fiskebåtar och transport av fisk släpper ut växthusgaser som påverkar miljö och klimat (51).

D-vitaminet som används vid berikning av livsmedel utvinns ur fett från fårull som exponeras för ultraviolett ljus så D-vitamin syntetiseras (52). Tack vare berikningen är det lättare att få i sig D-vitamin från kosten. Ur fårull tillverkas även D-vitamin tillskott vilket vi anser är bra då fårullet kommer till användning (53). Kostnaden att köpa D-vitamin tillskott kan påverka möjligheten att uppnå Livsmedelsverkets råd (22). Så länge D-vitamin supplementering är motiverat, har en säker dos och att tillskottet tas anser vi att det inte finns någon nackdel med ett tillskott av D-vitamin om dosen inte överskrider UL.

4.2.6 Det nationella perspektivet

Antalet som drabbas av diabetes ökar över hela världen och ger stora utmaningar för sjukvården, ökningen i det svenska insjuknandet av diabetes har dock planats ut. Globalt har ca 8,5% av befolkningen diabetes medans i Sverige är det ca 5% med sjukdomen (54). Att det finns en så stor variation mellan olika folkslag och nationaliteter är tydligt dokumenterat och t.ex hos Pimaindianer i USA har ca 30% av den vuxna befolkningen typ 2 diabetes (7). En förklaring till varför insjuknande ökar skulle kunna vara att medellivslängden ökar eftersom risken för insjuknande ökar med åldern. Trots att Sverige ur en global synpunkt ligger bra till med hänsyn till morbiditeten av typ 2 diabetes krävs fortfarande förbättringar kring förebyggande åtgärder. IDF presenterade statistik som visar att det spenderas ca 12 % av den årliga kostnaden för vård och hälsa på diabetes, vilket motsvarar ca 727 miljarder dollar (9). Att förebygga insjuknande av typ 2 diabetes skulle därmed kunna minska sjukvårdskostnaderna samtidigt som hälsan förbättras. Behandlingsmålet för personer med typ 2 diabetes är ett stabilt blodsocker så risk för komplikationer kan minska och hälsa bibehålls. I dagsläget anser vi att det inte finns anledning till att gå ifrån NNRs rekommendationer och den traditionella diabeteskost rekommenderad av Socialstyrelsen i förebyggande syfte och som behandling till personer med typ 2 diabetes (50, 55).

4.2.7 Forskningsbehov

Vår översiktsartikel liksom tidigare publicerade artiklar inom området har visat olika resultat på glukosmetabolism av D-vitamin supplementering hos personer med typ 2 diabetes. Vi anser att det kan finnas ett behov i att studera D-vitamin supplementering och dess potentiella effekt på glukosmetabolism hos personer med typ 2 diabetes som har en D-vitaminbrist, fetma och/eller mörk hudfärg.

5. Slutsats

Det finns ett lågt vetenskapligt underlag (++) för att D-vitamin supplementering sänker HbA1c hos icke-insulinbehandlade personer med typ 2 diabetes. En studie visade en signifikant sänkning av D-vitamin supplementering på HbA1c och P-glukos hos personer med typ 2 diabetes. Följsamheten i studierna var god vilket framgår av resultatet på 25(OH)D nivåer där samtliga studier visade en signifikant ökning av 25(OH)D-nivåer. Därmed finns det ett måttligt vetenskapligt underlag (+++) för att D-vitamin supplementering ökar 25(OH)D nivåer hos personer med typ 2 diabetes. Utifrån dessa resultat finns det inte tillräckligt underlag att rekommendera D-vitamin supplementering som behandling till personer med typ 2 diabetes.

6. Referenser

1. Nelms M, Sucher K, Lacey K. Nutrition Therapy and Pathophysiology. 3 uppl: Cengage Learning 2016.
2. Abrahamsson L, Andersson A, Nilsson G. Näringslära för högskolan 6uppl. Stockholm Liber; 2013.
3. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight: WHO; 2018. Tillgänglig från: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. Folkhälsomyndigheten. Övervikt och fetma: Folkhälsomyndigheten [uppdaterad 2019-03-14]. Tillgänglig från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/folkhalsans-utveckling/halsa/overvikt-och-fetma/>.
5. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascular pharmacology*. 2012 Sep-Oct;57(2-4):91-7.
6. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park EY, Jun HS. Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:384.
7. Diabetesförbundet. Typ 2 diabetes Diabetesförbundet [uppdaterad 2017-10-12]. Tillgänglig från: <https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/typer/typ-2/>.
8. World Health Organization (WHO). Global report on diabetes WHO 2016. Tillgänglig från: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=DC59BBE186933BF03E05C3C09B86FF?sequence=1.
9. International Diabetes Federation (IDF). IDF DIABETES ATLAS: IDF; 2017. 8:[Tillgänglig från: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>].
10. Nationella diabetesregistret. Årsrapport 2017: Nationella diabetesregistret Tillgänglig från: https://www.ndr.nu/pdfs/Arssrapport_NDR_2017.pdf.
11. Diabetesförbundet. Hur ställs diagnosen: Diabetesförbundet [uppdaterad 2017-10-12]. Tillgänglig från: <https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/diagnos/hur-stalls-diagnosen/>.
12. World Health Organization (WHO). Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: WHO 2011. Tillgänglig från: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304267/pdf/Bookshelf_NBK304267.pdf.
13. National Institute of Health. Diabetic Neuropathy National Institute of Health Tillgänglig från: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/nerve-damage-diabetic-neuropathies?fbclid=IwAR3VRW0VZqpkY3lu9TbgwCEOhUTrM8PasjIXRWjRt8tApjUQh7toWkSVMts>.
14. Bosić-Živanović D, Medić-Stojanoska M, Kovačev-Zavišić B. The quality of life in patients with diabetes mellitus type 2. *Vojnosanitetski pregled*. 2012;69(10):858-63.
15. 1177 Vårdguiden. Diabetes typ 2 1177 Vårdguiden [uppdaterad 2017-09-28]. Tillgänglig från: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/sjukdomar--besvar/diabetes/diabetes-typ-2/>.
16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
17. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2018 Feb 10;391(10120):541-51.
18. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study. *Advances in Nutrition*. 2014;5(3):330S-6S.

19. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine*. 2001 May 3;344(18):1343-50.
20. 1177 Vårdguiden. Läkemedel vid typ 2-diabetes: 1177 Vårdguiden [uppdaterad 2017-08-29]. Tillgänglig från: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/behandling--hjalpmedel/behandling-med-lakemedel/lakemedel-utifran-diagnos/lakemedel-vid-typ-2-diabetes/>.
21. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008 2008/03/01;10(3):185-97.
22. Livsmedelsverket. Råd om D-vitamintillskott till riskgrupper - Risk- och nyttohanteringsrapport Livsmedelsverket 2018 [2019-04-18]. Tillgänglig från: <https://www.livsmedelsverket.se/bestall-ladda-ner-material/sok-publikationer/artiklar/2018/2018-nr-21-rad-om-d-vitamintillskott-till-riskgrupper>.
23. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005 Jul;48(7):1247-57.
24. Kumar S, Davies M, Zakaria Y, Mawer EB, Gordon C, Olukoga AO, et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgraduate Medical Journal*. 1994;70(824):440.
25. Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, Nelson J, Cohen RM, Gastaldelli A, et al. Vitamin D Supplementation in Patients With Type 2 Diabetes: The Vitamin D for Established Type 2 Diabetes (DDM2) Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2018 Apr 1;2(4):310-21.
26. Upreti V, Maitri V, Dhull P, Handa A, Prakash MS, Behl A. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2018;12(4):509-12.
27. Lo MC, Abushamat L, Mramba LK. Effect of Treating Vitamin D Deficiency in Uncontrolled Type 2 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *American journal of therapeutics*. 2018 Feb 5.
28. Strobel F, Reusch J, Penna-Martinez M, Ramos-Lopez E, Klahold E, Klepzig C, et al. Effect of a Randomised Controlled Vitamin D Trial on Insulin Resistance and Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Hormone and Metabolic Research*. 2014;46(1):54-8.
29. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Vår metod. [Granskningsmall för randomiserad studie]. Stockholm SBU 2016. Tillgänglig från: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
30. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården - En handbok [Kapitel 10: Evidensgradering]. SBU; 2016. Tillgänglig från: <https://www.sbu.se/sv/var-metod/>.
31. Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone and mineral*. 1990;11(3):267-72.
32. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine Reviews*. 2016;37(5):521-47.
33. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2016;176(2):175-83.
34. Sadiya A, Ahmed SM, Carlsson M, Tesfa Y, George M, Ali SH, et al. Vitamin D supplementation in obese type 2 diabetes subjects in Ajman, UAE: A randomized controlled double-blinded clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;69(6):707-11.

35. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr.* 2009 Sep;48(6):349-54.
36. Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, et al. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *The American journal of clinical nutrition.* 2013;97(3):524-30.
37. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental.* 2017 Aug;73:67-76.
38. Yousefi Rad E, Djalali M, Koohdani F, Saboor-Yaraghi AA, Eshraghian MR, Javanbakht MH, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Insulin Resistance in Patients with Diabetes Type 2: A Randomized Clinical Trial Study. *Iranian journal of public health.* 2014;43(12):1651-6.
39. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SLF, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2004 2004/05/01;89-90:121-5.
40. Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology.* 2017 Jan;176(1):R1-r14.
41. Soric MM, Renner ET, Smith SR. Effect of daily vitamin D supplementation on HbA1c in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Journal of diabetes.* 2012 Mar;4(1):104-5.
42. Tabesh M, Azadbakht L, Faghihimani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2014 Oct;57(10):2038-47.
43. Sabherwal S, Bravis V, Devendra D. Effect of oral vitamin D and calcium replacement on glycaemic control in South Asian patients with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice.* 2010;64(8):1084-9.
44. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2011;94(2):486-94.
45. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Molecular and cellular endocrinology.* 2011;347(1-2):25-9.
46. Livsmedelsverket. Selen: Livsmedelsverket [uppdaterad 2018-03-06]. Tillgänglig från: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/salt-och-mineraler1/selen>.
47. Livsmedelsverket. Kalcium: Livsmedelsverket; [uppdaterad 2018-03-21]. Tillgänglig från: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/salt-och-mineraler1/kalcium>.
48. Lips P. Interaction between vitamin D and calcium. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum.* 2012;243:60-4.
49. Rikshandboken i Barnhälsovård. D-vitamin - Om betydelsen av D-vitamin och om hur vi får i oss D-vitamin.: Rikshandboken i Barnhälsovård - En tjänst från Sveriges regioner [uppdaterad 2019-02-13]. Tillgänglig från: <https://www.rikshandboken-bhv.se/amning-och-nutrition/mat-och-dryck/d-vitamin/>.
50. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. 5h ed. Copenhagen: Nordic Council of Ministers, 2014. (ISBN 978-92-893-2670, ISSN 0903-7004)
51. Livsmedelsverket. Fisk och skaldjur. Livsmedelsverket. [uppdaterad 2019-04-12]. Tillgänglig från: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/fisk-och-skaldjur>

52. Livsmedelsverket. D-vitamin. Livsmedelsverket. [uppdaterad 2019-03-08]. Tillgänglig från: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/d-vitamin>
53. Forskning & Framsteg. Kosttillskott tillverkas av fårull. Forskning & Framsteg. Tillgänglig från: <https://fof.se/textruta/kosttillskott-tillverkas-av-farull>.
54. World Health Organization. World health statistics WHO 2016. Tillgänglig från: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/.
55. Socialstyrelsen. Kost vid diabetes - en vägledning till hälso- och sjukvården. Socialstyrelsen. 2011. Tillgänglig från: <https://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-11-7>