

Är D-vitamintillskott lösningen på den globala fetmaepidemin? -En systematisk översiktsartikel

Agnessa Meiton
& Gustav Ohlsson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Ingrid Larsson
Examinator: Jenny van Odijk
2019-04-03

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

**Sahlgrenska akademien
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition**

Sammanfattning

Titel: Är D-vitamintillskott lösningen på den globala fetmaepidemin?
Författare: Agnessa Meiton och Gustav Ohlsson
Handledare: Ingrid Larsson
Examinator: Jenny van Odijk
Program: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15hp
Datum: 2019-04-03

Bakgrund: D-vitaminets samtliga funktioner i kroppen är svåra att förstå på grund av dess medverkan i många olika processer. Det är känt att fetma är associerat med låga koncentrationer av 25(OH)D i blodet. I flera studier har man sett en korrelation mellan 25(OH)D och fettmassa samt BMI. Det är oklart huruvida supplementering med D-vitamin har några effekter hos individer med övervikt eller fetma vid en viktninskning. På grund av att ingen konsensus råder i studieresultaten finns det ett intresse i att sammanställa dessa underlag.

Syfte: Syftet med denna översikt är att ta reda på om supplementering med D-vitamin ihop med energirestriktion har en större effekt på kroppsvikt och/eller antropometriska mått hos vuxna personer med övervikt eller fetma än jämfört med enbart energirestriktion.

Sökväg: Databaserna Scopus och PubMed användes för litteratursökningen. Sökorden var *weight loss, weight losses, weight reduction, weight-loss, overweight, obesity, obese, vitamin d, vitamin-d, d vitamin, d-vitamin, blind* och *random*.

Urvalskriterier: Inklusionskriterierna var kvinnor och män, med övervikt eller fetma (BMI ≥ 25 kg/m²), som var 18 år eller äldre och randomiserade och kontrollerade humanstudier. Exklusionskriterierna var personer; med normalvikt eller undervikt (BMI < 25 kg/m²), barn och unga under 18 år, som hade annan supplementering förutom kalcium och D-vitamin, som hade genomgått bariatrisk kirurgi, med mörk hy eller heltäckande klädsel, som bor på institution.

Datinsamling och analys: Litteratursökning resulterade i 310 träffar. 13 artiklar lästes i fulltext och sex artiklar valdes att kvalitetsgranskas med hjälp av SBUs mall "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". Fyra studier bedömdes enligt mallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" framtagen av Göteborgs Universitet.

Resultat: Två studier bedömdes av medelhög och Två studier av hög studiekvalitet. Endast en av fyra studier fann en statistisk signifikant skillnad mellan grupperna, där minskade interventionsgruppen mer än kontrollgruppen i kroppsvikt, BMI och fettmassa. Två av studierna var korttidsstudier (tolv veckor) och två var långtidsstudier (tolv månader) vilka separerades vid evidensgradering.

Slutsatser: Det finns begränsat vetenskapligt underlag (++) i tolvveckorsstudier och otillräcklig vetenskaplig evidens (+) i tolv månadersstudier att supplementering med D-vitamin tillsammans med energirestriktion skulle ha en effekt på kroppsvikt och/eller antropometriska mått hos vuxna personer med övervikt eller fetma jämfört med enbart energirestriktion.

Nyckelord: D-vitamin, fetma, övervikt, d-vitaminsupplementering, viktninskning

Abstract

Title: Are vitamin D supplements the solution of the obesity epidemic?
Author: Agnessa Meiton and Gustav Ohlsson
Supervisor: Ingrid Larsson
Examiner: Jenny van Odijk
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 HEC
Date: April 3, 2019

Background: A complete mapping of the role of vitamin D in the body is hard to achieve and comprehend because of its complexity and its participation in many different pathways. It is known that obesity is associated with low concentrations of 25(OH)D in the blood. Various studies have shown that there is a correlation between 25(OH)D and total fat mass and BMI. It is yet unknown whether supplementation with vitamin D has any effects among individuals with overweight or obesity following a hypocaloric diet. Since there is no consensus whether there are benefits of vitamin D-supplementation in obesity there is a need to compile and evaluate the existing data.

Objective: The purpose of this review was to find out if supplementation with vitamin D along with a hypocaloric diet has a larger effect on body weight and/or anthropometric measurements among adults with overweight or obesity compared to only a hypocaloric diet.

Search strategy: The scientific databases Scopus and PubMed were used for the systematic literature search. Keywords used were *weight loss, weight losses, weight reduction, weight-loss, overweight, obesity, obese, vitamin d, vitamin-d, d vitamin, d-vitamin, blind and random.*

Selection criteria: Inclusion criteria were women and men with overweight or obesity (BMI ≥ 25 kg/m²), who were 18 years or older and randomized and controlled human trials. Exclusion criteria were individuals with normal- or underweight (BMI < 25 kg/m²), children and adolescents under 18 years, who were using any other supplementation except calcium and vitamin D, who had undergone bariatric surgery, individuals with dark skin or who wears fully covering clothing, and institutionalized individuals.

Data collection and analysis: The systematic literature search resulted in 310 articles. 13 articles were read in full-text and six articles underwent quality assurance with SBU's template "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". Four articles were reviewed with the help of "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE", a template produced by the University of Gothenburg.

Main results: Two of the studies were evaluated to be of moderate study assurance and two of the studies to be of high study assurance. One of the four studies showed statistically significant differences between the intervention group and the control group in body weight, BMI and total fat mass. Two of the studies were short-term studies (twelve weeks) and two of the studies were long-term studies (twelve months). The twelve week studies and the twelve months studies were separated in the

evaluation using GRADE.

Conclusions: There is limited scientific evidence (++) that supplementing with vitamin D along with an hypocaloric diet would have an effect on body weight and/or anthropometric measurements among adults with overweight or obesity compared with only an hypocaloric diet on twelve weeks and on twelve months the scientific evidence is insufficient (+).

Keywords: vitamin D, obesity, overweight, vitamin D supplementation, weight loss

Förkortningar

| | |
|-------------------------|---|
| 25(OH)D | Kalcidiol |
| S-25(OH)D | Kalcidiolkoncentration i serum |
| 1,25(OH) ₂ D | Kalcitriol |
| Vitamin D ₃ | Kolekalciferol |
| Vitamin D ₂ | Ergokalciferol |
| BMI | Body Mass Index (kg/m ²) |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| RCT | Randomiserad kontrollerad studie |
| SBU | Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering |
| PCOS | Polycystiskt ovariesyndrom |
| IE | Internationella Enheter |
| Kcal | Kilokalorier |

Innehåll

| | |
|---|-----------|
| 1.Introduktion | 8 |
| 1.1 D-vitamin | 8 |
| 1.2 Övervikt och fetma | 8 |
| 1.3 Sambandet mellan D-vitamin och fetma | 9 |
| 1.4 Viktminskning och D-vitaminsupplementering | 9 |
| 2.Metod | 10 |
| 2.1 Inklusions- och exklusionskriterier | 10 |
| 2.2 Databearbetning | 10 |
| 2.3 Databearbetning | 12 |
| 2.4 Granskning av relevans och kvalitet | 12 |
| 2.5 GRADE | 13 |
| 3.Resultat | 14 |
| 3.1 Beskrivning av de ingående studierna | 14 |
| 3.1.1 Lotfi-Dizaji et al. | 14 |
| 3.1.2 Jafari-Sfidvajani et al. | 15 |
| 3.1.3 Mason et al. | 15 |
| 3.1.4 Zitterman et al. | 17 |
| 3.2 Evidensgradering | 22 |
| 3.2.1 Tolvveckors studier | 23 |
| 3.2.2 Tolv månaders studier | 24 |
| 4.Diskussion | 26 |
| 4.1 Metoddiskussion | 26 |
| 4.1.1 Inklusions- och exklusionskriterier | 26 |
| 4.1.2 Population | 26 |
| 4.1.3 Intervention | 26 |
| 4.1.4 Effektmått | 27 |
| 4.1.5 Litteratursökning, kvalitetsgranskning och evidensgradering | 27 |
| 4.2 Resultatdiskussion | 27 |
| 4.2.1 Tolkning av effektmått | 27 |
| 4.2.2 S-25(OH)D | 28 |
| 4.2.3 Följsamheten i studierna | 28 |
| 4.2.4 Problematiken med koststudier | 29 |
| 4.2.5 Hållbar utveckling | 29 |
| 4.2.6 Framtida forskning | 30 |
| 5.Slutsats | 31 |
| Referenser | 32 |

1. Introduktion

1.1 D-vitamin

D-vitamin är ett av 13 livsnödvändiga vitaminer. Att det är livsnödvändigt betyder att kroppen behöver vitaminet men anger inte i vilken utsträckning eller i vilken mängd. Ytterligare en uppdelning görs inom definitionen av vitaminer där man skiljer på vattenlösliga och fettlösliga. D-vitamin är en av de fyra, där också A-, E- och K- ingår, fettlösliga vitaminer. Att ett vitamin definieras som fett- eller vattenlösligt har att göra med huruvida det behövs galla för att lösa upp vitaminet eller inte (1). En annan definition är hur vitaminen lagras i kroppen, där fettlösliga vitaminer lagras i kroppen och framförallt i levern medan vattenlösliga vitaminer inte lagras i kroppen. Överskott av ett vattenlösligt vitamin utsöndras i urinen (1). En fullständig kartläggning av D-vitaminets samtliga funktioner i kroppen är svår att göra och förstå på grund av dess medverkan i många olika processer. Det vi idag primärt kan tillskriva D-vitaminet är dess delaktighet i god benhälsa genom regleringen av kalciumbalansen, samt normal muskelstyrka. Långvarig brist på D-vitamin kan leda till osteopatiska sjukdomar och muskelkramper. I andra systematiska översikter baserade på observationsstudier har man även sett att låga nivåer av kalcidiol (S-25(OH)D) (<50 nmol/L) är associerade med ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom och korrelerar med högre mortalitet (2).

D-vitamin förekommer i kroppen i olika former. Kolekalciferol (vitamin D₃) är den vanligaste formen som vi får i oss med kosten från animalier och är också den form som syntetiseras av huden från solljus. Ergokalciferol (vitamin D₂) är en annan form av D-vitamin som vi får i oss från kosten och återfinns i vissa växter och svampar. Både Vitamin D₂ och D₃ tas upp med fett i närvaron av galla. D-vitaminet hydrolyseras därefter i levern till kalcidiol (25(OH)D) och i njuren vidare till den biologiskt aktiva formen kalcitriol (1,25(OH)₂D). D-vitamin mäts i blodet i formen 25(OH)D och i enheten nmol/L eller ng/mL. Ingen optimal nivå av 25(OH)D har fastställts och därav heller inget optimalt intag av D-vitamin. Däremot råder en ungefärlig konsensus gällande för låga nivåer av 25(OH)D i serum baserat på observationer kopplat till symptom. I Sverige anses ≤25 nmol/L vara associerat med svår brist och ≥50 nmol/L som en acceptabel nivå utan generella observationer kopplade till D-vitaminbrist (2). Beroende på vart i världen man befinner sig kan dessa gränsvärden variera något (2-4). Det basala behovet av D-vitamin kan generellt täckas genom exponering till solen på grund av hudens förmåga att syntetisera vitamin D₃. I de nordiska länderna gäller däremot inte detta påstående fullt ut då det har visat sig att det bara är under några månader på sommarhalvåret, maj till augusti, som solen skiner tillräckligt starkt för att denna syntetisering skall kunna ske i tillräckligt hög grad för att täcka behovet (5, 6). Detta ställer ett högt krav på att den nordiska befolkningen också får i sig D-vitamin genom sin kost. Detsamma gäller för personer som bär heltäckande klädsel där minimalt med hud exponeras för solens ultravioletta ljus, för personer med mörk hud och för individer som bor på institution med begränsad utomhusvistelse.

1.2 Övervikt och fetma

Enligt Världshälsoorganisationen WHO (World Health Organization) är definitionen av övervikt och fetma ett Body Mass Index (BMI, kg/m²) ≥25 respektive ≥30 (7). Fetma har hög samsjuklighet och är associerat med ett flertal kroniska tillstånd såsom typ 2 diabetes mellitus, hypertoni, dyslipidemi, hjärt- och kärlsjukdom, och ökar även risken för tidig död (8). Övervikt och fetma är ett ökande problem. Mellan åren 1975 och 2016 tredubblades prevalensen globalt. WHO kom år 2016 ut med att det fanns 1,9 miljarder

vuxna med övervikt och 650 miljoner med fetma i världen (39% respektive 13%) (7). Även i Sverige är trenden stigande och år 2016 hade hälften av befolkningen (51%) ett BMI ≥ 25 kg/m² varav över en miljon svenskar hade fetma (9).

1.3 Sambandet mellan D-vitamin och fetma

Det är känt att fetma är associerat med låga koncentrationer av 25(OH)D i blodet. I flera studier har man sett en korrelation mellan 25(OH)D och BMI (10) samt fettmassa (11-14). Det råder ingen konsensus till varför D-vitaminstatus vanligtvis är sämre hos individer med fetma, dock finns flera teorier till mekanismerna bakom. Det har bland annat förekommit teorier att det beror på volymetrisk utspädning i och med den större fettmassan (13), eller att personer med fetma undviker solljusexponering i större utsträckning än individer med BMI under 30 kg/m² (15). En annan förklaring är att metabolismen av D-vitamin hos obesa beror på sekundär hyperparatyreoidism som är associerat med ökat cirkulerande 1,25(OH)₂D, vilket orsakar en återkopplingsinhibering av 25(OH)D-syntesen i levern och därav sänkta nivåer i serum (16).

1.4 Viktminskning och D-vitaminsupplementering

I studier har man sett en förbättring i S-25(OH)D hos personer med övervikt eller fetma efter en viktminskning (17, 18). Det framkommer att nivån av 25(OH)D i blodet ökar desto mer då individerna går ner i vikt (17, 19, 20). Utifrån detta samband har man i andra studier undersökt huruvida D-vitamin-supplementering har en inverkan på vikten utan energirestriktion som intervention. I dessa studier har man inte kunnat visa på att supplementering med D-vitamin som enskild intervention påverkar antropometriska mått hos individer med övervikt eller fetma (20-22). Vilken effekt D-vitaminsupplementering med en samtidig viktminskningsintervention hos individer med övervikt och fetma råder det oklarheter kring, och sammanställning samt utvärdering av det vetenskapliga materialet behövs.

Har D-vitaminsupplementering någon effekt på kroppsvikt och kroppssammansättning hos personer med övervikt eller fetma vid viktminskning? Syftet med denna översikt är att ta reda på om supplementering med D-vitamin ihop med energirestriktion har en större effekt på kroppsvikt och/eller antropometriska mått hos vuxna personer med övervikt eller fetma jämfört med enbart energirestriktion.

2. Metod

För att besvara frågeställningen i denna översiktsartikel genomfördes först en systematisk litteratursökning baserad på i förhand bestämda sökord, relevanta till ämnet. Därefter utfördes en kvalitetsgranskning med hjälp av Statens Beredning för medicinsk och social Utvärderings (SBU) granskningsmall för randomiserade studier på de utvalda artiklarna (Del A)(23). De artiklar som bedömdes vara av hög respektive medelhög studiekvalitet evidensgraderades enligt GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterierna var kvinnor och män med övervikt eller fetma ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), som var 18 år eller äldre, randomiserade och kontrollerade (RCT) humanstudier. Exklusionskriterierna var personer med normalvikt eller undervikt ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), barn och unga under 18 år, personer som hade annan supplementering förutom kalcium och D-vitamin, personer som genomgått bariatrisk kirurgi, personer med mörk hy eller heltäckande klädsel, individer som bor på institution och studier publicerade på andra språk än engelska, svenska, norska och danska.

2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningen utfördes i databaserna PubMed och Scopus. Sökningarna gjordes på ett och samma datum (2019-02-01). Denna systematiska översiktsartikel har inte inkluderat studier gjorda efter det datumet. Sökorden utgjordes av både MeSH-termer (24) och fritextord. De sökord som användes i olika kombinationer var; *weight loss*, *weight losses*, *weight reduction*, *weight-loss*, *overweight*, *obesity*, *obese*, *vitamin d*, *vitamin-d*, *d vitamin*, *d-vitamin*, *blind* och *random*. Inga avgränsningar gjordes i någon av databaserna (Tabell 1). Detaljerad information om litteratursökningen återfinns i Tabell 1.

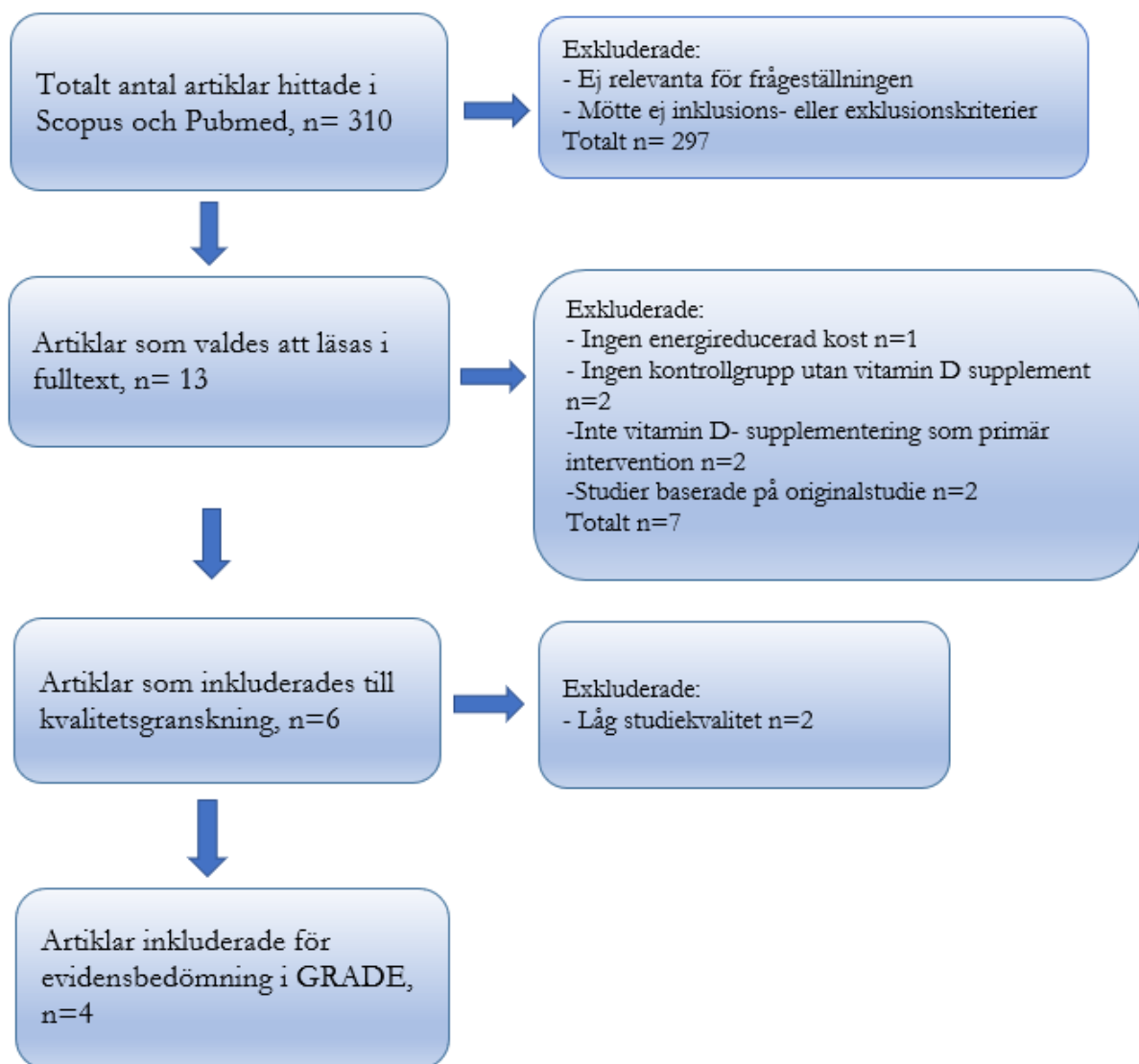
Tabell 1. Litteratursökning.

| Sökning | Databas | Datum | Sökord, fri sökning | Antal träffar | Antal utvalda artiklar |
|-------------------------------|---------|------------|--|---------------|---------------------------|
| 1 | PubMed | 2019-02-01 | random* OR blind* AND weight loss[MeSH Terms] OR (weight loss[Title/Abstract] OR weight losses[Title/Abstract] OR weight reduction[Title/Abstract] OR weight-loss[Title/Abstract] AND overweight[MeSH Terms] OR obesity[MeSH Terms] OR (obese[Title/Abstract] OR overweight[Title/Abstract] OR obesity[Title/Abstract] AND "vitamin d"[Title/Abstract] OR vitamin d[MeSH Terms]) | 94 | 13 |
| 2. | Scopus | 2019-02-01 | TITLE-ABS-KEY "vitamin d" OR TITLE-ABS-KEY "d vitamin" OR TITLE-ABS-KEY d-vitamin OR TITLE-ABS-KEY vitamin-d AND TITLE-ABS-KEY overweight OR TITLE-ABS-KEY obesity OR TITLE-ABS-KEY obese AND TITLE-ABS-KEY weight-loss OR TITLE-ABS-KEY "weight loss" OR TITLE-ABS-KEY "weight losses" OR TITLE-ABS-KEY "weight reduction" AND TITLE-ABS-KEY random* OR TITLE-ABS-KEY blind* | 216 | 10 (10) ¹ |
| Antal utvalda artiklar | | | | | 13 + 10 (10) ¹ |

1. Dubletter i parentes.

2.3 Databearbetning

Det totala antalet träffar i PubMed och Scopus var 310 stycken artiklar (PubMed n=94, Scopus n=216). Korrigering för dubletter gjordes inte. Artiklar inkluderades eller exkluderades baserat på titel och/eller abstrakt. Läsningen och urvalet av studier genomfördes av två enskilda granskare. Studierna som valdes ut av varje granskare diskuterades sedan gemensamt för bedömning av vilka artiklar som skulle läsas i fulltext. De studier som inkluderades var 23 stycken (PubMed n=13, Scopus n=10). Efter korrigering för dubletter (n=10) återstod 13 stycken (PubMed n=13, Scopus n=0). Återstående studier lästes enskilt av varje granskare och diskuterades sedan gemensamt för att lokalisera om det fanns meningsskiljaktigheter kring vilka av studierna som inte mötte inklusions- eller exklusionskriterierna. Efter diskussion exkluderades sju stycken artiklar och sex stycken inkluderades (Figur 1).



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen.

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

De sex studierna granskades enligt SBU:s mall för kvalitetsgranskning av randomiserade kontrollerade studier av två oberoende granskare (Del A)(23). Del A i mallen används för att bedöma risken för att begå systematiska fel och innefattar sex olika delar; selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt intressekonfliktbias. Slutligen ges en sammanfattande bedömning av risk för systematiska fel (bias) enligt graderingen låg/medelhög/hög, vilket motsvarar hög/medelhög/låg studiekvalitet. Kvalitetsgranskningen för varje studie gjordes först individuellt av de två granskarna och sedan gjordes en gemensam bedömning för att nå konsensus gällande kvaliteten. Två stycken studier fick hög risk för systematiska fel (låg studiekvalitet) och exkluderades därför i den gemensamma bedömningen.

2.5 GRADE

För att väga samman studierna och styrkan av det sammanlagda vetenskapliga underlaget användes "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" utformad av Institutionen för medicin, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet. Varje valt utfallsmått bedömdes separat utifrån områdena; *risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, precision och publikations bias*. Den sammanlagda bedömningen per utfallsmått redovisas som hög (++++), måttlig (+++), låg (++) och mycket låg (+). Detta uttrycks enligt GRADE som starkt, måttligt, lågt och mycket lågt vetenskapligt underlag. Mycket lågt vetenskapligt underlag (+) innebär att vetenskapligt underlag saknas. Fyra stycken studier inkluderades i den sammanvägda bedömningen enligt GRADE.

3. Resultat

Denna systematiska översiktsartikel består av fyra randomiserade kontrollerade studier. Två av studierna hade en interventionslängd på tolv veckor och två stycken varande i tolv månader. Nedan följer en beskrivning av de inkluderade studierna och motivering av dess studiekvalitet. Resultatet redovisas även i tabellform (*Tabell 2, Tabell 4a-4e*). Baslinjevariabler för studierna finns att hitta i tabell tre (*Tabell 3*). Därefter följer vår bedömning av den sammanvägda evidensstyrkan i text och i tabellform (*Tabell 5a, Tabell 5b*).

3.1 Beskrivning av de ingående studierna

3.1.1 Lotfi-Dizaji et al (25)., 2018: *Effect of vitamin D supplementation along with weight loss diet on meta-inflammation and fat mass in obese subjects with vitamin D deficiency: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial*

Syftet med denna studie var att undersöka om supplementering med D-vitamin hade någon effekt på meta-inflammation och fettmassa hos personer med fetma. Studien var en dubbelblindad placebo-kontrollerad randomiserad klinisk studie som pågick i tolv veckor i Tabriz, Iran.

P-värden $<0,05$ ansågs vara statistiskt signifikanta.

Inklusionskriterierna i studien var män och kvinnor 18-59 år med BMI 30-40 kg/m² som hade ett S-25(OH)D under 50 nmol/L (D-vitaminbrist). Exklusionskriterierna var alkoholism, menopaus, graviditet eller amning, professionellt idrottsutövande, om man hade följt någon diet i syfte att gå ner i vikt de senaste tre månaderna, om man intog viktreducerande medicin eller om man hade någon metabol störning.

Studiepopulationen bestod av 44 personer som randomiserades i två olika grupper; en interventionsgrupp och en kontrollgrupp. Interventionsgruppen fick en bolusdos per vecka (1 enhet/vecka) av D-vitamin på 50,000 IE + energireduktion på ca 700 kilokalorier (kcal) framräknat efter deras individuella totala energibehov. Kontrollgruppen fick samma energireducerande intervention men en placebo-dos per vecka (1 enhet/vecka). Placebo-dosen innehöll ätbart paraffin istället för D-vitamin.

Kostinterventionen bestod av en framtagen diet som samtliga deltagare fick följa med ett energiunderskott på 700 kilokalorier (kcal) dagligen. Uppdelningen av makronutrientier i kostintervention var; 20-30E% fett, 10-15E% protein och 55-65E% kolhydrater. Alla deltagare besökte kliniken varannan vecka under studietiden för viktmonitorering och för att få D-vitamin-/placebo-kapslarna för nästkommande två veckor. Vikt och fettmassa mättes före och efter interventionen. Följsamheten till D-vitamin-/placebo-supplementering mättes i antal kvarstående kapslar kvar i förpackningarna i slutet av interventionen (vecka tolv).

Studieresultaten visar att vikt, BMI och fettmassa minskade i båda grupperna ($p<0,05$). Resultatet visar också att det fanns en statistisk signifikant skillnad mellan grupperna för vikt och fettmassa efter supplementering med D-vitamin jämfört med placebo ($p<0,05$). Följsamheten till supplementering var 97% i båda grupperna.

Studiekvaliteten bedömdes som hög med låg risk för selektionsbias, behandlingsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias, intressekonfliktsbias och medelhög risk för bedömningsbias.

3.1.2 Jafari-Sfidvajani et al (26), 2017: *The effect of vitamin D supplementation in combination with low-calorie diet on anthropometric indices and androgen hormones in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*

Syftet med denna studie var att undersöka effekten av D-vitaminsupplementering i kombination med en energireducerad kost på antropometriska mått, könshormoner och regelbunden menstruation hos överviktiga och obesa kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS). Studien var en randomiserad kontrollerad klinisk studie som pågick i tolv veckor i Yazd, Iran.

P-värden $<0,05$ ansågs vara statistiskt signifikanta.

Inklusionskriterierna var kvinnor diagnostiserade med PCOS baserat på Rotterdamskriterierna med oligomenorré eller amenorré hos patienter med polycystiska äggstockar som diagnostiserats med ultraljud. De skulle ha ett BMI över 25 kg/m^2 och under 40 kg/m^2 och vara i åldrarna 20–40 år med D-vitaminbrist ($25(\text{OH})\text{D}$ serum $\leq 20 \text{ ng/mL}$). Exklusionskriterierna var användning av D-vitamin tillskott och viktminskningspreparat, OCP (oral contraceptive pill) eller annat hormonläkemedel, typ 1 diabetes eller följa ett specifikt träningsprogram.

Sextio kvinnor med D-vitaminbrist randomiserades i antingen interventionsgrupp eller kontrollgrupp, vilka fick en dos 50,000 IE/vecka D-vitamin oralt respektive en placebosdos (paraffinolja)/vecka. Båda grupperna skulle följa en lågenergikost och fick i genomsnitt 500 kcal i energiunderskott. Fördelningen på makronutrienterna var liknande i grupperna och enligt en standardiserad energireducerad kost; 55E% kolhydrater, 15E% protein och 30E% fett. Deltagarna fick gelkapslarna vid månatliga besök och då skulle de även ha registrerat konsumerade kapslar. Följsamheten mättes genom att räkna de återstående gelkapslarna och deltagarna som inte konsumerade mer än 70% av deras kapslar exkluderades från analyserna.

Studieresultaten visade att alla antropometriska mått, förutom fettfri massa, minskade signifikant i båda grupperna ($p < 0,05$). Dock var skillnaderna mellan grupperna inte signifikant.

Studiekvaliteten bedömdes vara hög med låg risk för selektionsbias, behandlingsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias, intressekonfliktsbias och medelhög risk för bedömningsbias.

3.1.3 Mason et al (27), 2014: *Vitamin D₃ supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial*

Syftet med denna studie var att undersöka om supplementering D-vitamin under viktminskning hade någon effekt på vikt, kroppscomposition, insulin och c-reaktivt protein (CRP) hos kvinnor i klimakteriet. Studien var en dubbelblindad randomiserad

klinisk studie som pågick i tolv månader i Seattle, WA, USA.

P-värden <0,05 ansågs vara statistiskt signifikanta.

Inklusionskriterierna i studien var kvinnor 50-75 år som var överviktiga eller obesa (BMI ≥ 25 kg/m²) och som hade ett S-25(OH)D mellan 10 och 32 ng/mL. Exklusionskriterier var supplementering med D-vitamin med mer än 400 IE/dag, osteoporos, diabetes, njursjukdom eller om man tidigare haft njursten, allvarlig hjärtsjukdom, tidigare sjukdomshistoria av bröstcancer eller annan elakartad cancer, läkemedel med hormonsättning under de senaste sex månaderna, alkoholintag på mer än 2 standardenheter per dag, rökning, kontraindikationer till att ta 2000 IE D-vitaminsupplementering per dag, nuvarande medverkan i kost- eller träningsintervention, tidigare sjukdomshistoria av bariatrisk kirurgi, om man intog viktreducerande medicin eller andra faktorer som kan påverka förmågan att fullfölja interventionen.

Studiepopulationen var 218 personer som randomiserades i två olika grupper; en interventionsgrupp och en kontrollgrupp. Interventionsgruppen fick en daglig dos av D-vitamin på 2,000 IE (kapsel) med energireduktion baserad på vikt vid baslinjen (1200-2000 kcal/d). Kontrollgruppen fick samma energireducerande intervention men en daglig placebo-dos (kapsel). Placebo-dosen innehöll solrosolja. Deltagarna fick vid baseline en behållare innehållandes sexmånaders ransonering av antingen D-vitamin eller placebo, behållarna var identiska. Efter sex månader, halvvägs igenom interventionen, fick de i uppgift att ta med sig behållarna när de skulle hämta ut resterande sexmånaders ransonering. Antalet kapslar som var kvar i behållarna vid sex, respektive tolv månader, användes som ett mått på följsamhet till D-vitaminsupplementering.

Energirestriktionen i denna studie bestod av två komponenter; en kostintervention och en träningsintervention. Kostinterventionen baserades på individernas vikt vid baslinjen och var därefter mellan 1200 och 2000 kcal/dag. Deltagarna fick instruktioner om att äta mindre än 30E% fett per dag men fick annars inga andra förhållningsregler förutom information om bra källor till kalcium. Kostinterventionen leddes av dietister och deltagarna fick vid interventionsstart ett individuellt möte med den tilldelade dietisten. Deltagarna hade gruppträffar varje vecka om 5-25 kvinnor per grupp med dietist de första sex månaderna och därefter (månad sju till tolv) månatliga gruppträffar med dietist. Deltagarna fick i uppgift att skriva ner allting de åt eller drack i en daglig loggbok de första sex månaderna och därefter skriva loggbok varje vecka resterande delen av interventionstiden. Loggböckerna samlades in varje vecka. Loggboksskrivande, invägning varje vecka och närvaro på gruppträffarna användes som mått på följsamhet till kostinterventionen.

Träningsinterventionen bestod av råd av ≥ 45 minuter måttlig till måttlig intensitet per dag fem dagar i veckan (225 minuter) i tolv månader. Två av dessa fem tillfällen varje vecka var i en av studiens faciliteter där kvinnorna fick handledning av fysioterapeut. Resterande träning skulle de göra hemma. Målet med viktreduktionen var -10% av baslinjevikten för varje individuell deltagare och oavsett när/om under studiens gång de nådde det skulle avbryta viktnedgången och istället hålla sig viktstabila under resterande delen av studien.

Studieresultatet visar att vikt, BMI, midjeomfång och fettmassa minskade i båda grupperna ($p < 0,05$). Studieresultatet visar också att det inte fanns någon statistisk signifikant skillnad mellan grupperna för vikt, BMI, midjeomfång eller fettmassa ($p > 0,05$).

Följsamhet till supplementering var 97,9% i interventionsgruppen och 95,8% i kontrollgruppen.

Studiekvaliteten bedömdes som medelhög med låg risk för selektionsbias och bedömningsbias och medelhög risk för behandlingsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias.

3.1.4 Zittermann et al (28), 2009: *Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers*

Syftet med denna studie var att undersöka om ett dagligt intag av D-vitamintillskott påverkar viktminskning och kardiovaskulära riskmarkörer hos personer med övervikt som genomgår ett viktminskingsprogram. Viktminskning och minskning i fettmassa var primära effektmått som de undersökte. Studien var en randomiserad kontrollerad klinisk studie som pågick i tolv månader.

P-värden $< 0,05$ ansågs vara statistiskt signifikanta.

Inklusionskriterierna var vuxna mellan 18-70 år med BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$.

Exklusionskriterierna var tidigare sjukdomshistoria av hjärtinfarkt, angina pectoris, hjärtklaffsjukdom, gallsten, njursten, insulinberoende diabetes mellitus, inplantering av pacemaker, och dessutom graviditet, amning, vegetarianism och användning av D-vitamintillskott.

De 200 deltagarna blev dubbelblindat randomiserade till två grupper.

Interventionsgruppen skulle intaga fem droppar av D-vitaminolja dagligen, motsvarande 3332 IE vitamin D₃, medan placebogruppen fick intaga fem droppar av D-vitaminfriolja dagligen. Följsamheten i interventionsgruppen utvärderades genom att mäta koncentrationen av 25(OH)D. Båda grupperna fick följa samma viktminskingsprogram som bestod av kostinformation och kostråd via telefonsamtal med nutritionist varje vecka. Detta gavs endast de första sex månaderna. Kroppsvikt, längd och midjeomfång mättes vid baslinjen och efter tolv månader.

Studieresultatet kunde inte visa på någon signifikant skillnad mellan grupperna för kroppsvikt, BMI, midjeomfång eller fettmassa ($p > 0,05$).

Studiekvaliteten bedömdes vara medelhög med medelhög risk för selektionsbias, behandlingsbias, bortfallsbias, intressekonfliktbias, bedömningsbias och låg risk för rapporteringsbias.

Tabell 2. Beskrivning av studier.

| Författare, År, Referens, Land | Studiedesign | Studiepopulation | Interventioner | Studielängd | Studiekvalitet |
|---|--------------|--|--|-------------|----------------|
| Lotfi-Dizaji L et al., 2018, Iran | RCT | Vuxna 18-59 år BMI 30-40 kg/m ² S-25(OH)D <50 nmol/L ⁽¹⁾ n=44 (♀25,♂19) I=22 (♀13, ♂9) K=22 (♀12,♂10) | I= D-vitamin 50,000 IE/vecka + energirestriktion K= Placebo + energirestriktion | 12 veckor | Hög |
| Jafari-Sfidvajani S et al., 2017, Iran | RCT | Vuxna kvinnor 20-40 år PCOS BMI 25-40 kg/m ² S-25(OH)D ≤20 ng/mL ⁽²⁾ n=60 (♀60) I=30 (♀30) K=30 (♀30) | I= D-vitamin 50,000 IE/vecka + energirestriktion K= Placebo + energirestriktion | 12 veckor | Hög |
| Mason C et al., 2014, USA | RCT | Vuxna kvinnor 50-70 år BMI ≥ 25 kg/m ² S-25(OH)D ≥10 ng/mL, <32 ng/mL ⁽³⁾ n=218 (♀218) I=109 (♀109) K=109 (♀109) | I= D-vitamin 2000 IE/Dag (14,000 IE/vecka) + energirestriktion K= Placebo + energirestriktion | 12 månader | Medelhög |
| Zittermann A et al., 2009, Tyskland. | RCT | Vuxna 18-70 år BMI >27 kg/m ² n=200 (♀138, ♂62) I= 100 (♀?, ♂?) K= 100 (♀?, ♂?) | I= D-vitamin 3332 IE/Dag (23,324 IE/vecka) + energirestriktion K= Placebo + energirestriktion | 12 månader | Medelhög |

1. 50 nmol/L = 20 ng/mL

2. 20 ng/mL = 50 nmol/L

3. 10-32 ng/mL = 25-80 nmol/L

Tabell 3. Baslinjevariabler.

| Författare, år | Vikt (kg) | | BMI (kg/m ²) | | Midjeomfång (cm) | | Fettmassa (%/kg) | | 25(OH)D (nmol/L/ng/mL) | |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|--------------------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | I | K | I | K | I | K | I | K | I | K |
| Lofti-Dizaji et al., 2018 | 99.60 ±13.95 | 99.65 ±14.15 | 35.10 ± 3.61 | 36.11 ± 3.37 | - | - | 43.27 ± 7.73 % | 44.92 ± 8.44 % | 28.70 ± 13.83 nmol/L | 25.02 ± 12.72 nmol/l |
| Jafari-Sfidvajani et al., 2017 | 81.76 ±13.24 | 83.27 ± 13.15 | 31.13 ± 4.99 | 31.61 ± 4.91 | 111.06 ± 8.55 | 113.90 ± 10.60 | 44.69 ± 5.35 (kg) | 46.20 ± 4.36 (kg) | 15.83 ±4.85 (ng/mL) | 14.93 ± 5.55 (ng/mL) |
| Mason et al., 2014 | 87.4 ±15.5 | 88.1 ±17.1 | 32.3 ±5.5 | 32.5 ±6.1 | 100.0 ±11.0 | 100.3 ±13.5 | 47.3 ±5.2 % | 47.5 ± 4.5 | 21.4 ± 6.1 (ng/mL) | 21.4 ± 6.2 (ng/mL) |
| Zittermann et al., 2009 | 101.9 ±16.1 | 96.1 ±15.0 | 33.7 ± 4.1 | 33.0 ±4.3 | 110.2 ±11.1 | 107.6 ± 11.0 | 40.1 ±10.2 (kg) | 38.5 ± 9.9 (kg) | 30.0 ± 17.5 nmol/L | 30.3 ± 20.1 nmol/L |

Tabell 4a. Beskrivning av resultat. Effektmått: Vikt (kg)

| Författare, år | Effekt i I (ΔI) | Effekt i K (ΔK) | Differens mellan I och K (absolut skillnad) | P-värde för differens (ΔI vs ΔK) |
|---|-----------------|-----------------|---|----------------------------------|
| Lotfi-Dijazi, L et al., 2018 | -6,98kg | -4,80kg | -2,10kg | 0,038 |
| Jafari-Sfidvajani S et al., 2017 | -3,06kg | -2,99kg | -0,07kg | 0,890 |
| Mason C et al., 2014 | -7,10kg | -7,40kg | +0,30kg | 0,660 |
| Zittermann A et al., 2009 | -5,70kg | -6,40kg | +0,70kg | 0,248 |

Tabell 4b. Beskrivning av resultat. Effektmått: BMI (kg/m²)

| Författare, år | Effekt i I (ΔI) | Effekt i K (ΔK) | Differens mellan I och K (absolut skillnad) | P-värde för differens (ΔI vs ΔK) |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|---|----------------------------------|
| Lotfi-Dijazi, L et al., 2018 | -2,40kg/m ² | -1,90kg/m ² | -0,64kg/m ² | 0,076 |
| Jafari-Sfidvajan S et al., 2017 | -1,15kg/m ² | -1,14kg/m ² | -0,01kg/m ² | 0,850 |
| Mason C et al., 2014 | -2,80kg/m ² | -2,80kg/m ² | -0,00kg/m ² | 0,670 |
| Zittermann A et al., 2009 | -2,00kg/m ² | -2,20kg/m ² | +0,20kg/m ² | 0,347 |

Tabell 4c. Beskrivning av resultat. Effektmått: Midjeomfång (cm)

| Författare, år | Effekt i I (ΔI) | Effekt i K (ΔK) | Differens mellan I och K (absolut skillnad) | P-värde för differens (ΔI vs ΔK) |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|---|----------------------------------|
| Lotfi-Dijazi, L et al., 2018 | - | - | - | - |
| Jafari-Sfidvajan S et al., 2017 | -4,11cm | -5,67cm | +1,56cm | 0,520 |
| Mason C et al., 2014 | -4,90cm | -4,50cm | -0,40cm | 0,580 |
| Zittermann A et al., 2009 | -6,50cm | -7,50cm | +1,00cm | 0,436 |

Tabell 4d. Beskrivning av resultat. Effektmått: Fettmassa (% / kg)

| Författare, år | Effekt i I (ΔI) | Effekt i K (ΔK) | Differens mellan I och K (absolut skillnad) | P-värde för differens (ΔI vs ΔK) |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|
| Lotfi-Dijazi, L et al., 2018 | -4,63% | -3,31% | -1,32% | 0,037 |
| Jafari-Sfidvajan S et al., 2017 | -0,84kg | -1,03kg | +0,19kg | 0,580 |
| Mason C et al., 2014 | -4,10% | -3,50% | -0,60% | 0,580 |
| Zittermann A et al., 2009 | -4,10kg | -4,90kg | +0,80kg | 0,140 |

Tabell 4e. Beskrivning av resultat. Effektmått: Följsamhet till supplementering (%)

| Författare, år | Effekt i I (ΔI) | Effekt i K (ΔK) | Differens mellan I och K (absolut skillnad) | P-värde för differens (ΔI vs ΔK) |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|
| Lotfi-Dijazi, L et al., 2018 | 97,0% | 97,0% | 0,00% | - |
| Jafari-Sfidvajan S et al., 2017 | - | - | - | - |
| Mason C et al., 2014 | 97,9% | 95,8% | -2,10% | - |
| Zittermann A et al., 2009 | - | - | - | - |

3.2 Evidensgradering

I denna systematiska översiktsartikel har författarna valt att delformulera de fyra studierna som är inkluderade i evidensgraderingen på grund av att två av studierna pågick i tolv veckor och två i tolv månader. Detta är gjort för att det enligt författarna skapar en bättre bild över interventionernas eventuella effekt. Evidensgraderingen utfördes enligt GRADE, med mallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE", utformad av Institutionen för medicin, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet. Samtliga studier som bedömdes enligt GRADE var randomiserade kontrollerade studier. När denna studiedesign bedöms enligt GRADE utgår man från preliminär stark evidensstyrka (++++) som sedan kan justeras neråt beroende på ett antal kvalitetsfaktorer. Dessa är studiekvalitet, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet/relevans, precision i data och risk för publikationsbias. Evidensstyrkan för varje utfallsmått bedöms som stark (++++), måttlig (+++), låg (++) och mycket låg (+). De valda effektmåtten för GRADE-bedömning var "Vikt", "BMI", "Midjeomfång", "Fettmassa" och "Följsamhet till supplementering".

Lotfi-Dizaji et al. (25) inkluderades inte i GRADE-bedömningen för effektmåttet "Midjeomfång" då detta effektmått saknades i studien (tolv veckor).

Jafari-Sfidvajan et al. (26) inkluderades inte i GRADE-bedömningen för effektmåttet "Följsamhet till D-vitaminsupplementering" då detta effektmått saknades i studien (tolv veckor).

Zittermann et al. (28) inkluderades inte i GRADE-bedömningen för effektmåttet "Följsamhet till D-vitaminsupplementering" då detta effektmått saknades i studien (tolv månader).

Samtliga utfallsmått och dess evidensstyrka som är inkluderade är presenterade i tabell 5a (tolv veckor) och i tabell 5b (tolv månader).

3.2.1 Tolvveckors studier

Den sammanlagda evidensen för effektmåten "Vikt", "BMI" och "Fettmassa" bedömdes till låg (++) och den sammanlagda evidensen för effektmåten "Midjeomfång" och "Följsamhet till supplementering" bedömdes till måttlig (+++).

Tabell 5a. Evidensstyrka.

| 12-veckors studierna | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|--|
| Effektmått | Vikt (kg) | BMI kg/m ² | Midjeomfång | Fettmassa | Följsamhet till D-vitaminsupplementering |
| Antal studier | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| Antal deltagare (N=) | 104 | 104 | 60 | 104 | 44 |
| Risk för bias | Inga begränsningar | Inga begränsningar | Inga begränsningar | Inga begränsningar | Inga begränsningar |
| Överensstämmelse mellan studierna | Bekymmersam ¹ | Bekymmersam ¹ | Inga problem | Bekymmersam ¹ | Inga problem |
| Överförbarhet | Viss osäkerhet ² | Viss osäkerhet ² | Viss osäkerhet ⁴ | Viss osäkerhet ² | Viss osäkerhet ⁶ |
| Precision | Oprecisa data ³ | Oprecisa data ³ | Vissa problem med precision ⁵ | Oprecisa data ³ | Vissa problem med precision ⁷ |
| Publikationsbias | Inga problem | Inga problem | Inga problem | Inga problem | Inga problem |
| Evidensstyrka | Låg (++) | Låg (++) | Måttlig (+++) | Låg (++) | Måttlig (+++) |

1. Skillnader i inklusionskriterier - påverkar studiepopulationen och möjligtvis effekten av interventionen. Skillnader i kostintervention mellan studierna.

2. Svårt att överföra dessa tids- och resurskrävande kostinterventioner till den kliniska vardagen. I Lotfi-Dizaji et al. (25) blev studiedeltagarna tilldelade en färdig diet, det är svårt att se att de medlen finns i den kliniska vardagen. Täta uppföljningar i båda studierna.

3. Små grupper med relativt få observationer. Skiljer sig i baslinjedata.

4. Oklarhet kring hur kostinterventionen genomfördes samt frekvensen på uppföljningen. Detta gör att det blir svårt att överföra detta till klinisk vardag.

5. Liten studiepopulation. Detta kan orsaka en stor variation i resultatet (25).

6. Alltför frekventa uppföljningar. Deltagarna i studien tog med sig förpackningarna av D-vitamin-/placeboförpackningarna varannan vecka och följsamheten räknades på kvarstående kapslar i förpackningarna. Det kan vara svårt att kontrollera för följsamheten på detta sätt i den kliniska vardagen (25).

7. Liten studiepopulation (25).

3.2.2 Tolvåmnadernas studier

Den sammanlagda evidensen för samtliga effektmått ("Vikt", "BMI", "Midjeomfång", "Fettmassa" och "Följsamhet till supplementering") bedömdes till mycket låg (+).

Tabell 5b. Evidensstyrka.

| 12-månaders studierna | | | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|--|--|
| Effektmått | Vikt (kg) | BMI kg/m ² | Midjeomfång | Fettmassa | Följsamhet till D-vitaminsupplementering |
| Antal studier | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Antal deltagare (N=) | 418 | 418 | 418 | 418 | 218 |
| Risk för bias | Allvarliga begränsningar ¹ | Allvarliga begränsningar ¹ | Allvarliga begränsningar ¹ | Allvarliga begränsningar ¹ | Allvarliga begränsningar ⁵ |
| Överensstämmelse mellan studierna | Bekymmersam heterogenitet ² | Bekymmersam heterogenitet ² | Bekymmersam heterogenitet ² | Bekymmersam heterogenitet ² | Inga problem |
| Överförbarhet | Osäkerhet ³ | Osäkerhet ³ | Osäkerhet ³ | Osäkerhet ³ | Påtaglig osäkerhet ⁶ |
| Precision | Inga problem | Inga problem | Inga problem | Inga problem | Inga problem |
| Publikationsbias | Vissa problem ⁴ | Vissa problem ⁴ | Vissa problem ⁴ | Vissa problem ⁴ | Inga problem |
| Evidensstyrka | Mycket låg (+) | Mycket låg (+) | Mycket låg (+) | Mycket låg (+) | Mycket låg (+) |

1. Bristande följsamhet i båda studierna, framförallt i Zittermann et al. (28). Vikt, BMI, midjeomfång och fettmassa mätt vid baslinjen och efter tolv månader. Få mättillfällen.

2. Skillnader i kostintervention. Gruppträffar i den ena studien varannan vecka de första sex månaderna i Mason et al. (27) och telefonmöten varje vecka i Zittermann et al. (28). Rekommendationer om specifik fysisk aktivitet i Mason et al. (27) men inte i Zitterman et al. (28). I Mason et al. (27) skulle man avbryta viktnedgång efter -10% av vikten i baslinjen, några sådana instruktioner lämnades inte i (28).

3. Resurskrävande interventioner. I Zittermann et al. (28) skulle deltagarna inta 5 D-vitamin droppar dagligen under ett år och i Mason et al. (27) skulle deltagarna inta en tablett dagligen. I klinisk vardag så skulle detta kunna bli både kostsamt med tveksam följsamhet. I studierna har man dessutom följt upp de relativt många deltagarna frekvent (se punkt (2)), det skulle kunna bli problematiskt i en klinisk vardag. Få avbrott med tanke på storleken på studiepopulationen och studielängden. Större bortfall är att förvänta i praktiken.

4. I studieprotokollet till Mason et al. (27) publicerades både mer och mindre information än vad som återfanns i artikeln. I studieprotokollet anges att det även resultat från sex månader skall redovisas vilket inte gjordes.

5. Följsamheten mätt hos de som fullföljde interventionen. Zitterman et al. (28) att de delvis har kontrollerat följsamhet genom att mäta S-25(OH)D vilket förutsätter att man antar en viss ökning av S-25(OH)D från ett visst intag av D-vitamin.

6. Problematiskt med följsamhet då det förutsätter att individen skall ta en kapsel om dagen. Kan även innebära problem med överförbarheten eftersom deltagarna i studien vet att deras följsamhet kontrolleras genom att mäta antalet resterande kapslar i förpackningarna de har blivit tilldelade. Resurskrävande om man förutsätter att S-25(OH)D är ett bra mått på följsamhet vilket innebär att man hade behövt undersöka detta i den kliniska vardagen.

4. Diskussion

Denna systematiska litteraturöversikt visar att den sammanlagda evidensen för att D-vitaminsupplementering med samtidig energirestriktion skulle ha en större effekt på kroppsvikt och/eller antropometriska mått jämfört med enbart energirestriktion är svag. Den absoluta skillnaden i viktminskning varierade mellan -2,10kg till +0,70kg i studierna oberoende studielängd. Även de andra effektmåtten som redovisades i samtliga studier (BMI och fettmassa) hade en stor differens mellan intervention- och kontrollgrupp. Endast lite tyder på att personer med övervikt eller fetma skulle minska mer i kroppsvikt om de supplementerade med D-vitamintillskott samtidigt som de äter en energireducerad kost. Inte heller pekar något på att denna population skulle minska mer i fettmassa, BMI eller midjeomfång om de tog D-vitamintillskott.

4.1 Metoddiskussion

4.1.1 Inklusions- och exklusionskriterier

På grund av frågeställningen i denna systematiska översiktsartikel valde författarna att hålla en bredd i de förvalda inklusions- och exklusionskriterierna, för att inte begränsa den systematiska litteratursökningen eller skapa begränsningar i möjligheten att inkludera studier. Denna bredd kan vara en styrka när det kommer till att hitta relevanta studier som hade innehållit de förvalda effektmåtten. Däremot innebär detta också en svaghet då detta försvårar tolkningen av resultatet och generaliserbarheten på grund av överensstämmelsen mellan studierna.

4.1.2 Population

På grund av variationen i de inkluderade studierna fanns det ingen homogen studiepopulation. Två av fyra studier inkluderade enbart kvinnor (26, 27), varav en undersökte kvinnor med diagnosen PCOS (26). Det har rapporterats att upp emot 50% av alla kvinnor med PCOS har fetma (29) och enligt Thomson et al. (30) har 67-85% av kvinnor med PCOS otillräckliga nivåer av S-25(OH)D (<50 nmol/L). En skillnad kunde ses i vikt och BMI vid baslinjen på grund av att tre studier inkluderade personer med övervikt och fetma (BMI ≥ 25 kg/m²) (26-28), och en studie personer med enbart fetma (BMI >30 kg/m²) (25). Antalet studiedeltagare och deras ålder varierade mellan studierna. I tre av fyra studier fanns inklusionskriterier för S-25(OH)D (25-27). Mellan dessa tre förekom en viss skillnad i kriterierna. Två av studierna inkluderade personer med S-25(OH)D <50 nmol/L (25, 26) och en studie personer med S-25(OH)D >25 nmol/L till <80 nmol/L (27). Som nämnts ovan så bestod studiepopulationen i två av fyra studier (26, 27) enbart av kvinnor. I Jafari-Sfidvajani et al. (26) kan detta naturligt förklaras av att man undersökte kvinnor med diagnosen PCOS. I Mason et al (27) återfinns ingen motivering till varför man enbart inkluderat kvinnor. Även i de två studierna (25, 28) där studiedeltagarna var både män och kvinnor var män underrepresenterade. Önskvärt vore om studiepopulationerna var mer jämnt uppdelade mellan män och kvinnor, så att resultatet blir mer överförbart till den svenska befolkningen.

4.1.3 Intervention

Samtliga fyra studier (25-28) undersökte D-vitaminsupplementering med energirestriktion jämfört med Placebo med energirestriktion. Däremot skilde sig mängden D-vitamin (IE) åt i de fyra studierna. Två av de fyra studierna (25, 26) supplementerade deltagarna med 50,000 IE D-vitamin/vecka, en med 14,000 IE D-

vitamin/vecka (27) och en med 23,324 IE D-vitamin/vecka (28). Även utformningen och upplägget av energirestriktionen skilde sig åt mellan studierna. Dessa skillnader försvårar tolkningen av enskilda studiers resultat. Därmed påverkar det även överensstämmelsen mellan studier, samt den sammanlagda vetenskapliga evidensen.

4.1.4 Effektmått

Ytterligare en skillnad mellan studierna som försvårade generaliserbarheten var olikheterna i deras frågeställning och syfte. De primära effektmåtten i denna systematiska översiktsartikel var "vikt", "BMI" och "midjeomfång" och de sekundära "fettmassa" och "följsamhet till supplementering". Effektmåtten "vikt", "BMI" och "fettmassa" återfanns i samtliga av de fyra studierna (25-28) medan "midjeomfång" återfanns i tre stycken (26-28) och "följsamhet till D-vitaminsupplementering" enbart i två stycken (25, 27). Det finns andra studier som har kontrollerat för följsamhet till D-vitaminsupplementering men som inte heller har presenterat någon data på den (31, 32). I dessa två studier (31, 32) kunde ingen statistisk signifikant skillnad ses mellan interventions- och kontrollgrupp i vikt. I en studie av Khosravi et al. (33) kontrollerades inte följsamheten till D-vitaminsupplementering. Där kunde man se en statistisk signifikant skillnad i vikt, BMI och midjeomfång i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Att följsamhet till D-vitaminsupplementering kontrolleras för och att data presenteras i samtliga studier hade kunnat bidra till mindre risk för systematiska fel och ett bättre vetenskapligt underlag.

4.1.5 Litteratursökning, kvalitetsgranskning och evidensgradering

Denna översiktsartikel använde sig av två databaser för sin systematiska litteratursökning, PubMed och Scopus. I litteratursökningen användes både MeSH-termer (24) och fritextord i olika kombinationer för att få en så bred sökning som möjligt. Erfarna bibliotekarier hjälpte till med sökningen och sökorden för att skapa en så relevant sökning som möjligt utifrån syftet och frågeställningen med översiktsartikeln. Detta utesluter dock inte risken att relevanta studier kan ha uteblivit. Kvalitetsgranskning och bedömning av den sammanlagda evidensen utfördes av två dietiststudenter med begränsad erfarenhet av att ha skrivit en översiktsartikel tidigare. Trots att mallar samt en väletablerad arbetsprocess har använts så finns det en kvarstående risk att detta har påverkat det slutliga resultatet.

4.2 Resultatdiskussion

4.2.1 Tolkning av effektmått

Den sammanlagda evidensen för att supplementering med D-vitamin i kombination med energireducerad kost skulle ha en större effekt än enbart energireducerad kost på vikt och kroppssammansättning på personer med övervikt eller fetma är för tolv veckors intervention låg (++) och för tolv månaders intervention väldigt låg (+). Ingen statistisk signifikant skillnad ($p > 0,05$) i vikt, BMI, midjeomfång eller fettmassa återfanns mellan grupperna i Jafari et al. (26), Mason et al. (27) eller Zittermann et al. (28) (Tabell 3a-3d). Det fanns inte heller någon statistisk signifikant skillnad mellan grupperna gällande följsamhet till D-vitaminsupplementering i de två studier som presenterade detta effektmått, Lotfi et al. (25) och Mason et al. (27). Däremot så fann Lotfi et al. (25) att det fanns en statistisk signifikant skillnad ($p < 0,05$) mellan grupperna gällande vikt, BMI och fettmassa. Denna skillnad är anmärkningsvärd då den inte återfinns i någon av de andra

tre studierna. Detta kan förklaras av att det var en kort interventionstid (tolv veckor) och en liten studiepopulation (44 deltagare) vilket gör det känsligt för interindividuella skillnader i viktförändring och antropometriska mått. Det går dock inte att bortse ifrån detta studieresultat då det utgör en utav två studier på tolv veckor som inkluderades, där båda bedömdes ha hög studiekvalitet. Lotfi et al. (25) undersökte inte midjeomfång som annars är starkt korrelerat till de andra antropometriska måtten.

4.2.2 S-25(OH)D

Det är ett känt faktum att personer med övervikt och fetma ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ofta har låga nivåer av S-25(OH)D. Exakt vad som definieras som låga nivåer av S-25(OH)D har historiskt diskuterats på grund av den individuella skillnaden i uppvisandet av brist-symptom relaterat till individens nivå av S-25(OH)D (3-5). Det finns ingen enhällig förklaring till vad denna individuella variation beror på, men en del av den skulle kunna vara att det egentligen inte är ett vitamin utan ett pre-hormon. Att det är ett pre-hormon påverkar den individuella variationen eftersom hormoner har en egenskap av adaptation. Ingen global konsensus gäller för gränsvärdena gällande rekommenderade nivåer av S-25(OH)D, men $>50 \text{ nmol/L}$ anses som tillräckliga för de allra flesta personer (2-4). I samtliga studier som inkluderades är S-25(OH)D $<50 \text{ nmol/L}$ definierat som D-vitaminbrist. Enligt NNR 2012 (2) är denna nivå snarare definierad som "otillräckliga nivåer", och S-25(OH)D $<25 \text{ nmol/L}$ som D-vitaminbrist. I tre av de fyra studier som inkluderades fann man ingen statistisk signifikant skillnad mellan gruppen som fick D-vitamin och gruppen som fick placebo gällande vikt, BMI, midjeomfång eller fettmassa (26-28). Däremot så kunde man i samtliga fyra studier se en förväntad statistisk signifikant skillnad i S-25(OH)D mellan grupperna efter interventionen (25-28). Tillräckliga nivåer av S-25(OH)D ($>50 \text{ nmol/L}$) är associerade med god benhälsa, normal muskelstyrka, skydd för hjärt- och kärlsjukdom och lägre mortalitet (2). Detta samband har man sett i observationsstudier (2), vilket skulle kunna innebära att det fanns fördelar för de studiedeltagare som fick D-vitaminsupplementering som komplement till viktnedskningen jämfört med de som fick placebo. Det betyder däremot inte att dessa samband är direkt överförbara på interventionsstudier, som denna översiktsartikel baseras på, då observationsstudier aldrig kan påvisa kausalitet.

4.2.3 Följsamheten i studierna

Följsamheten till D-vitaminsupplementering i de två studier som mätte följsamhet var god (25, 27). I artiklarna av Jafari et al. (26) och Zittermann et al. (28) fanns inte denna data presenterad. I Lotfi et al. (25) var följsamheten 97% i interventionsgruppen och 97% i kontrollgruppen. Denna höga följsamhet kan förklaras av att interventionen bara varade i tolv veckor och att följsamheten kontrollerades frekvent, varannan vecka. Denna frekventa och därav resurskrävande uppföljning skulle troligtvis innebära ett problem i den kliniska praktiken. I studien av Mason et al. (27) presenteras följsamheten till supplementering med D-vitamin som 97,9% i interventionsgruppen och 95,8% i placebogruppen. Med tanke på att studien varade i tolv månader, att studiedeltagarna skulle inta D-vitaminsupplementet dagligen och att uppföljningen bara mättes i månad 6 och tolv är dessa höga siffror anmärkningsvärda. När man tittar närmare på följsamheten verkar det som att den bara har mätts på 120 personer (55% av studiedeltagarna), 59 i interventionsgruppen (54%) och 61 i kontrollgruppen (56%). Mason et al. (27) förklarar detta som att man har mätt följsamheten hos de kvinnor som det var möjligt att mäta det hos vid de angivna tillfällena för mätning av följsamheten

(månad sex och tolv). Någon förklaring till varför det inte mättes hos resterande deltagare i studien (n=98, 45%) anges inte.

4.2.4 Problematiken med koststudier

I koststudier som har syftet viktninskning ser man att problemet för deltagarna inte verkar vara att gå ned i kroppsvikt utan snarare bibehålla den minskade kroppsvikten under längre tid (34). I interventionsstudier längre än sex månader kan man se att deltagarna tenderar att återhämta delar av, eller hela, kroppsvikten som de tappade de första sex månaderna (34). Denna tendens gör det problematiskt att undersöka och utvärdera effekten av andra interventioner kombinerat med viktninskning över en längre tid. För att utvärdera effekten av supplementering med D-vitamin är det därför viktigt att genomföra både kort- och långtidsstudier. Frågan är vilken studielängd som har störst klinisk relevans. Det var enbart i studien av Lotfi et al. (25) på tolv veckor där man kunde se en statistisk signifikant skillnad mellan intervention- och kontrollgruppen. I studierna av Mason et al. (27) och Zittermann et al. (28) på tolv månader kunde man inte se någon skillnad mellan grupperna. Detta kan möjligtvis tolkas som att D-vitaminsupplementering har en effekt på kroppsvikten på tolv veckor men inte på tolv månader. Det skulle kunna förklaras av att personer som deltar i viktninskingsstudier, som pågår under en längre tid, oftast tenderar att återhämta en del av vikten de har tappat under de första sex månaderna. Med detta resonemang skulle det innebära att man i studier som varar i mer än sex månader snarare utvärderar effekten av supplementering med D-vitamin på återhämtning av vikten som har tappats tidigare i studierna. Om effekten av D-vitaminsupplementering är korrelerad med trenden hos långtidsstudier på viktninskning, kvarstår det då någon klinisk relevans att supplementera med D-vitamin för ökad viktninskning? Vi finner det tveksamt att resurser skall läggas på detta utifrån nuvarande vetenskaplig evidens.

4.2.5 Hållbar utveckling

Som tidigare nämnts i denna översikt så är det endast under ett begränsat antal månader under året i de nordiska länderna då befolkningen där kan tillgodose sitt dagsbehov av D-vitamin genom att vistas i solen (5, 6). I NNR 2012 (2) betonas därför vikten av intaget av D-vitaminrika livsmedel, speciellt under vinterhalvåret. Dessa livsmedel är bland annat fisk, berikade mejeriprodukter, växtdrycker, margarin, matfetsblandningar, ägg och kött. Speciellt fet fisk innehåller höga mängder av kolekalciferol. I denna artikel kunde ingen effekt visas av supplementering av D-vitamintillskott på kroppssammansättningen eller kroppsvikten hos personer med övervikt eller fetma på lång sikt (tolv månader). Däremot, om en effekt hade kunnat påvisas och en diskussion kring huruvida detta skulle gå att översätta till praktiskt utövande och kostråd, så skulle även en hållbarhetsaspekt behöva belysas. Med tanke på att det är fisk, speciellt fet fisk, som är rikt på D-vitamin, skulle en kostrekommendation om ökat intag av dessa livsmedel till individer med övervikt eller fetma eventuellt innebära en ytterligare belastning på havets resurser. Hur stor effekt av D-vitamin på kroppsvikt och kroppssammansättning skulle vara tillräcklig för att berättiga ännu mer utfiskning av haven? Ett ställningstagande skulle behöva göras, och även om ett regelbundet intag av fisk ligger i linje med hälsosamma kostvanor så återstår problematiken kring om det någonsin skulle vara resursmässigt hållbart att ens försöka tillfredsställa efterfrågan.

4.2.6 Framtida forskning

D-vitamin och dess funktioner i kroppen har de senaste åren blivit föremål för diskussioner och forskning. Medan till exempel dess involvering i regleringen av kalkbalansen i skelett och tänder är allmänt vedertagen så har det troligtvis fler funktioner. Vetenskapligt underlag har sammanställts och utvärderats på områden så som mental hälsa (35), inflammation och cancersjukdomar (36) och supplementering till gravida kvinnor (37). Trots att stora resurser har lagts på att kartlägga vitaminets verksamhet i kroppen verkar det återstå många frågetecken och delade meningar kring den optimala koncentrationen av S-25(OH)D. Det man däremot är överens om är att serumkoncentrationer över 50 nmol/L anses som tillräckliga. Det vi också vet är att det är vanligt förekommande hos personer med övervikt och fetma att ha koncentrationer lägre än detta.

5. Slutsats

Det finns begränsat vetenskapligt underlag (++) för att supplementering med D-vitamin skulle ha en effekt på kroppsvikt och/eller antropometriska mått hos vuxna personer med övervikt eller fetma jämfört med enbart energirestriktion på tolv veckor.

Det finns otillräcklig vetenskaplig evidens (+) för att supplementering med D-vitamin skulle ha en effekt på kroppsvikt och/eller antropometriska mått hos vuxna personer med övervikt eller fetma jämfört med enbart energirestriktion på tolv månader.

Fler högkvalitativa studier med högre överensstämmelse är önskvärt för att kunna svara på denna systematiska översiktsartikels frågeställning.

Referenser

1. Näringslära för högskolan - från grundläggande till avancerad nutrition Stockholm: Liber; 2013.
2. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Nord 2014:002 uppl: Nordic Council of Ministers; 2014.
3. How the RDA for Vitamin D Was Determined Washington, DC: The Nation Academies of Sciences, Engineering and Medicine; 2018 [uppdaterad 2018-08-18; citerad 2019-03-01]. Tillgänglig från: <http://nationalacademies.org/hmd/global/news%20announcements/how-the-rda-for-vitamin-d-was-determined.aspx>.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
5. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(3):362-71.
6. Livsmedelsverket. D-vitamin Uppsala: Livsmedelsverket; 2018 [uppdaterad 2018-12-17; citerad 2019-03-01]. Tillgänglig från: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/d-vitamin>.
7. Organization WH. Obesity and overweight Geneva: WHO 2018 [uppdaterad 2018-02-16; citerad 2019-03-01]. Tillgänglig från: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
8. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *PharmacoEconomics*. 2015;33(7):673-89.
9. Folkhälsomyndigheten. Folkhälsans utveckling - Årsrapport 2017 Östersund: Socialdepartementet; 2017 [citerad 2019-03-01]. Tillgänglig från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/9de83d1af6ce4a429e833d3c8d7cfc85/folkhalsans-utveckling-arsrapport-2017-16136-webb2.pdf>.
10. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde RJEJoN. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. 2008 March 01;47(2):87-91.
11. Parikh SJ, Yanovski JA, Semega-Janneh M, Edelman M, Freedman RJ, Uwaifo GI, et al. The Relationship between Obesity and Serum 1,25-Dihydroxy Vitamin D Concentrations in Healthy Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(3):1196-9.
12. Seidell JC, Visser M, van Dam RM, Snijder MB, Deeg DJH, Dekker JM, et al. Adiposity in Relation to Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels: A Population-Based Study in Older Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7):4119-23.
13. Drincic AT, Armas LAG, van Diest EE, Heaney RP. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. 2012;20(7):1444-8.
14. Mai X-M, Chen Y, Camargo CA, Jr, Langhammer A. Cross-Sectional and Prospective Cohort Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Obesity in Adults: The HUNT Study. *American Journal of Epidemiology*. 2012;175(10):1029-36.
15. Webb A, Gazet JC, Compston JE, Ledger JE, Vedi S, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34(11):2359-63.

16. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *The Journal of Clinical Investigation*. 1985 07/01;76(1):370-3.
17. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Schubert KE, et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1):95-103.
18. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue—the effect of obesity and diet-induced weight loss. *International Journal Of Obesity*. 2012 07/17/online;37:651.
19. Rock CL, Emond JA, Flatt SW, Heath DD, Karanja N, Pakiz B, et al. Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(11):2296-301.
20. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159(6):675-84.
21. Mousa A, Teede H, Naderpoor N, de Courten B, Walker K, Kellow N, et al. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105(6):1372-81.
22. Karefylakis C, Särnblad S, Ariander A, Ehlersson G, Rask E, Rask P. Effect of Vitamin D supplementation on body composition and cardiorespiratory fitness in overweight men—a randomized controlled trial. *Endocrine*. 2018;61(3):388-97.
23. utvärdering Sbfm. Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier Stockholm Socialdepartementet; 2014 [citerad 2019-03-04]. Tillgänglig från: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
24. Institutet K. Svensk meSH Stockholm: Karolinska institutet 2016 [citerad 2019-03-04]. Tillgänglig från: <https://mesh.kib.ki.se/>.
25. Lotfi-Dizaji L, Mahboob S, Aliashrafi S, Vaghef-Mehrabany E, Ebrahimi-Mameghani M, Morovati A. Effect of vitamin D supplementation along with weight loss diet on meta-inflammation and fat mass in obese subjects with vitamin D deficiency: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. 2019;90(1):94-101.
26. Jafari-Sfidvajani S, Ahangari R, Hozoori M, Mozaffari-Khosravi H, Fallahzadeh H, Nadjarzadeh AJJoEI. The effect of vitamin D supplementation in combination with low-calorie diet on anthropometric indices and androgen hormones in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2018 May 01;41(5):597-607.
27. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan C, Wang C-Y, Korde L, et al. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99(5):1015-25.
28. Götting C, Berthold HK, Koertke H, Kuhn J, Kleesiek K, Stehle P, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(5):1321-7.
29. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*. 2009 2009/02/01;91(2):456-88.
30. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. 2012;77(3):343-50.

31. Alarie F, Major GC, Doré J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(1):54-9.
32. Cefalo CMA, Conte C, Sorice GP, Moffa S, Sun VA, Cinti F, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. 2018;26(4):651-7.
33. Khosravi ZS, Kafeshani M, Tavasoli P, Zadeh AH, Entezari MH. Effect of Vitamin D Supplementation on Weight Loss, Glycemic Indices, and Lipid Profile in Obese and Overweight Women: A Clinical Trial Study. *International journal of preventive medicine*. 2018;9:63-.
34. SBU. Mat vid fetma. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) 2013.
35. Lerner PP, Sharony L, Miodownik C. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2018 2018/02/01/;23:89-102.
36. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 2017/12/01/;5(12):986-1004.
37. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*. 2015 2015/05/01/;103(5):1278-88.e4.