

CAT (Critical Appraised Topic)

Titel

D Vitamin mangel og risiko for udvikling af multipel sklerose

Forfatter

Lektor Oliver Brage

UCL erhvervsakademi og professionshøjskole

olbr@ucl.dk

Afleveringsdato

2/1- 2021

Dato/revideringsdato

20/3-2021

Publiceringsdato

20/3-2021

Baggrund for det kliniske spørgsmål

I min undervisning i patologi på 3. semester underviser jeg i multipel sklerose med primært fokus på de radiologiske tegn på sygdommen, men også i patofysiologiske ætiologi. Jeg bliver i forbindelse med undervisningen hyppigt spurgt ind til risikofaktorer for at udvikle multipel sklerose. D vitamin mangel er ofte oppe og vende som noget de studerende enten har læst eller hørt om.

En usystematisk google søgning på d vitamin og multipel sklerose giver hits fra sundhedsfokuserede nyhedssites som fx helse.dk der skriver: " D-vitamin forhindrer udvikling af sclerose" (2014). Opfattelsen af at sufficente mængder d-vitamin nedsætter risiko for udvikling af sklerose må dermed antages at være udbredt.

Ved udredning eller kontrol af sklerose er radiografer en af de sundhedsfaglige grupper som patienter naturligt møder på sin vej gennem sundhedsvæsnet. Det er derfor relevant for radiografer at vide noget om risikofaktorer for udviklingen af sygdommen for bedre at kunne kommunikere med patienten på et fagligt opdateret grundlag.

Multipel sklerose

Multipel sklerose er den mest almindelige autoimmune neurologiske sygdom. Sygdommen er dog stadig relativt sjælden og havde i sundhedstyrelsens rapport fra 2015 en incidens på 9-10 nydiagnosticerede tilfælde per år per 100.000 indbyggere i Danmark (u. å.).

Sygdommen kan præsentere sig på forskellige måder ved debut og variere meget i progression og symptomer over tid. Man inddeler sygdommen i tre typer efter forløb:

1. En attakvis, som udvikler sig i korte perioder (attaks) afløst af længere perioder med stilstand og eventuel delvis genvinden af tabte funktioner.
2. En primær progressiv med glidende udvikling af sygdommen over tid.
3. En sekundær progressiv som de fleste med attakvis sklerose overgår til efter en årrække. Patienter med denne type kan stadig opleve attaks. (u. å.)

I forbindelse med sklerose taler man om et klinisk isoleret syndrom/ clinically isolated syndrome (CIS) der defineres som det første neurologiske symptom som følge af demyelinisering af centralnervesystemet. Symptomerne ved CIS vil typisk helt eller delvist fortage sig efter kort tid. Nogle personer med CIS vil senere udvikle sklerose men altså ikke alle (u. å.).

D-vitamin

D-vitamin er et fedtopløseligt vitamin som mennesker enten skal have gennem kosten eller danne i huden ved eksponering for UVB lys som er en del af sollyset. Vitaminet indgår i mange forskellige processer herunder regulering af knoglemineralisering samt modulering af immunforsvaret. Da MS er en autoimmun sygdom er særligt den immunmodulerende effekt af d-vitamin kommet i søgelyset i forbindelse med MS.

Produktionen af D-vitamin i huden afhænger af solekspose, timer af sol til rådighed i det geografiske område man bor i og hvor kraftige solens stråler på en given årstid og pigmenteringen af den hud der rammes.

På trods af at D-vitamin mangel er forbundet med øget dødelighed af mange forskellige årsager, måles D-vitamin niveauer de fleste steder ikke rutinemæssigt medmindre der er en specifik grund til dette.

Der er dog observeret en højere prævalens af MS i geografiske områder med lav solekspose og det er derfor nærliggende at tænke D-vitamin er en vigtig faktor i udviklingen af sygdommen.

En usystematisk søgning i medline (via pubmed) viser mig at der ligger mange case kontrol studier hvor en gruppe med MS sammenlignes med en rask kontrolgruppe ift d-vitamin status. Mange af disse viser at MS patienter generelt har lavere D-vitamin niveauer end deres raske kontroller. Problemet med først at måle d-vitamin når sygdommen har præsenteret sig er, at man ikke kan udelukke en omvendt causalitet hvor MS er årsag til de lavere d-vitamin niveauer hos cases (Munger et al. 2006, 2017) .

Måling af d-vitamin kan ligeledes være forbundet med udfordringer. D-vitamin kan enten dannes i huden ved eksponering for UVB stråling (sol) eller erhveres gennem kosten. Afhængig af geografisk afstand fra ækvator vil d-vitamin niveauer i blodet typisk variere hen over året som funktion af sol eksponering. Dette skal der tages højde for i forbindelse med målingerne (Ghareghani et al. 2018).

Når der ofte ikke findes målinger på d-vitamin niveau inden sygdoms debut forsøger en del af case kontrol studierne at udelukke omvendt causalitet ved retrospektivt at estimere d-vitamin status for både cases og kontroller ved hjælp af data for indtag gennem kosten og/eller soleksposering og UV indeks.

D-vitamin produktion i huden afhænger dog ikke kun af eksponering, men ligeledes af hudpigmentering / hudtype. Samtidig er D-vitamin ikke det eneste aktive stof der dannes i huden ved sol eksponering hvorfor det er forbundet med bias at estimere d-vitamin niveau og dets sammenhæng med sygdomsudvikling ved denne metode (Ghareghani et al. 2018)

Det kliniske spørgsmål

P - Population: voksne mennesker

I – Intervention: d vitamin mangel

C – Comparison: mennesker med normalt niveau af vitamin D i blodet

O – Outcome: risiko for udvikling af Multipel sklerose

Har mennesker (P) med d vitamin mangel(I) en højere risiko for udvikling af multipel sklerose (O) sammenlignet med mennesker med normalt niveau af D vitamin i blodet (C) .

Inklusionskriterier

Studier der omhandler voksne

Studier med fokus på risiko for udvikling af multipel sklerose som følge af d vitamin mangel

Studier hvor D-vitamin status er kendt inden udvikling af MS

Studier på engelsk, dansk.

Ekslusions kriterier

Studier der ser på d vitamin status på patienter der allerede har udviklet multipel sklerose

- Forklaring: Årsagen til udvikling af MS kendes endnu ikke, en omvendt årsagssammenhæng (hvor lavt d-vitamin er forårsaget af sygdommen), kan derfor ikke udelukkes.

Studier der ser på behandling af MS patienter med D vitamin

Forklaring:

- Eksisterende studier har vist at D-vitamin supplement ikke kan kurere eller standse MS, men muligvis påvirke sygdomsaktivitet. Dette fortæller dog ikke noget om risiko for udvikling af sygdommen.

Studier der ikke måler D-vitamin niveau men estimerer dette gennem rapportering af indtag af d vitamin fra naturlige kost elementer som fx fede fisk

Forklaring:

- Komplekse fødevarer kan indeholde andre stoffer der har indvirkning på risiko for udvikling af sygdommen, hvilket vil udgøre en betydelig confounder.

Studier der ikke måler D-vitamin niveau men estimerer D-vitamin niveau gennem selv rapportering eller estimeret eksponering for Uv stråling ud fra geografi eller måling af UV index over en periode.

Forklaring:

- Ved UVB hud eksponering dannes ligeledes andre stoffer med mulig indflydelse på risiko for sygdomsudvikling hvilket vil udgøre en betydelig confounder.
- Selvrapportering er generelt forbundet med risiko for bias.
- Hudtype har indflydelse på mængden af dannet d-vitamin.
- Kulturelle faktorer kan have indflydelse på hvor meget mennesker rent faktisk bevæger sig ude i solen og hvor meget hud der er dækket til, hvorfor geografi alene ikke er et særligt præcist mål for sol eksponering.

Søgestrategi

Søgningen er foretaget i perioden 11/11-2020 til 15/11-2020 i databaserne MEDLINE (PubMed) og EMBASE. Valget af de to databaser er sket ud fra vurdering af det kliniske spørgsmål som hører under det naturvidenskabelige paradigme og måles ud fra kvantitative metoder. Der er valgt 2 databaser i håb om at sikre et bredere udvalg af artikler.

Jeg har indledende lavet en usystematisk søgning på termerne "multiple sclerosis", "risk", "deficiency" og "vitamin d" og har vha artikler fundet i denne søgning fundet frem til yderligere relevante termer om emnet herunder synonyme, homonymer og andre kemiske former som d-vitamin kan findes i i kroppen. Gennem søgning i MeSH termer og EmTree har jeg kortet denne liste ned til en mindre række "defined terms". Det endelige resultat af denne proces kan ses i søgeordslisten hvor termerne er delt ind i 4 blokke.

Jeg bruger bloksøgning hvor jeg mellem hvert søgeord inden for en blok anvender den boolske operator OR og mellem alle blokke anvender den boolske operator AND (se tabel 1 for søgeordsliste)

Tabel 1. Søgeordsliste

Sygdommen	D Vitamin (forskellige måder at skrive d vitamin på)	Mangel (mangel på d vitamin)	Risiko (risiko for at udvikle sygdommen)
Multiple sclerosis	Vitamin D	deficiency	Risk
	D2	deficient	Incidence
	Vitamin D2		
	Ergocalciferol		
	Cholecalciferol		
	Calcifediol		
	Calcitriol		
	Vitamin D3		

I forhold til prioritering vælges studier så højt i evidenshierarkiet som muligt, der er dog studie designs som jeg forventer at finde få eller ingen af, og samtidig studie designs som med stor sandsynlighed må sorteres fra da der enten:

1. ikke kan udelukkes omvendt causalitet
2. måden at estimere d-vitamin niveauer på er behæftet med store bias

Bilag 3 indeholder en liste over studie typer og mine argumenter for at inkludere eller ekskludere disse.

Jeg forventer overordnet i min søgning at finde meget få, hvis overhovedet nogen, RCT'er. Jeg forventer at finde en del case control studier men størstedelen forventes at være lavet på baggrund af retrospektive estimeringer af d-vitamin niveau. Sidst men ikke mindst forventer jeg at finde systematiske litteraturstudier

som sammenfatter konklusioner fra forskellige epidemiologiske studier. Det er ikke sikkert jeg finder cohorte studier hvor en stor gruppe er fulgt over tid med måling af d-vitamin og andre parametre, lykkes det dog at finde sådanne studier vil de vægtes højt.

Min søgestrategi fokuseres af ovenstående grunde på at finde studier hvor D-vitamin status er kendt inden sygdomsdebut. Da en del af de studier der anvender estimeringsstrategier for D-vitamin niveauer anvender søgeordet prospective i deres artikler kan jeg ikke nøjes med at sortere på dette. Min strategi er derfor at kaste et bredt net ud og så via læsning af titel og abstract at sortere de studier hvor d vitamin niveauer fastslås gennem estimering vha selvrapporert sollys eksponering og kostindtag fra.

Søgestreng for Embase

'vitamin d' AND ('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis') AND ('deficiency'/exp OR deficiency OR deficient) AND ('risk' OR 'incidence'/exp OR incidence)

Giver 771 hits

Den fulde dokumentation for søgning i embase kan ses i bilag 1.

Søgestreng for Medline via Pubmed

(((((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) OR ("calcifediol"[MeSH Terms] OR "calcifediol"[All Fields])) OR ("calcitriol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[All Fields] OR "calcitriols"[All Fields])) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) AND ("deficiencies"[All Fields] OR "deficiencies"[All Fields] OR "deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "deficients"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms] OR "incidences"[All Fields] OR "incident"[All Fields] OR "incidents"[All Fields]))

Giver 386 hits

Den fulde dokumentation for søgning i Medline via Pubmed kan ses i bilag 2.

Samlet er der fundet 1157 artikler gennem søgning på emnet

Alle fundne artikler er overført til Zotero og sorteret manuelt for dubletter hvilket gav 872 unikke hits. Disse blev Screenet på titel og abstract ud fra inklusions og eksklusions kriterier. Herved blev 769 artikler sorteret fra.

Dette efterlod 3 artikler. Gennem kædesøgning på en enkelt artikel med meget høj prioritering ud fra studiedesign fandtes yderligere 1 artikel som ikke var med i søgeresultaterne. Tilbage var 4 artikler som skulle læses i full tekst. Af disse kunne 2 skaffes i full tekst.

Prisma flowdiagrammet i figur 1 giver overblik over denne proces.

Søgeresultat

Jeg har, under opbygning af min søgestreng i EMBASE, lavet en fejl da jeg gik fra 2 blokke til 3 blokke (se evt søgedokumentationsskema herover). Søgningen er gået fra at være følgende: 'vitamin d'/exp OR 'vitamin d' til at være 'vitamin d' i stedet. Jeg har dermed i min endelige søgning ikke haft den explodede udgave af vitamin d med.

Jeg har gentaget søgningen i EMBASE med følgende søgestreng hvor vitamin d er exploded:

('vitamin d'/exp OR 'vitamin d') AND ('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis') AND ('deficiency'/exp OR deficiency OR deficient) AND ('risk' OR 'incidence'/exp OR incidence)

Dette giver 773 hits. Dette giver en forskel på 2 hits i forhold min endelige søgestreng.

Da jeg opdager fejlen sent i processen og da forskellen i antal hits er lille (2 hits) vælger jeg at gå videre med min endelige søgestreng som den er.

Søgningen giver mig 771 hits fra Embase og 386 hits fra Medline. Efter sortering på dupletter finder jeg 872 unikke hits. Disse screenes på indhold ved læsning af titel og abstract.

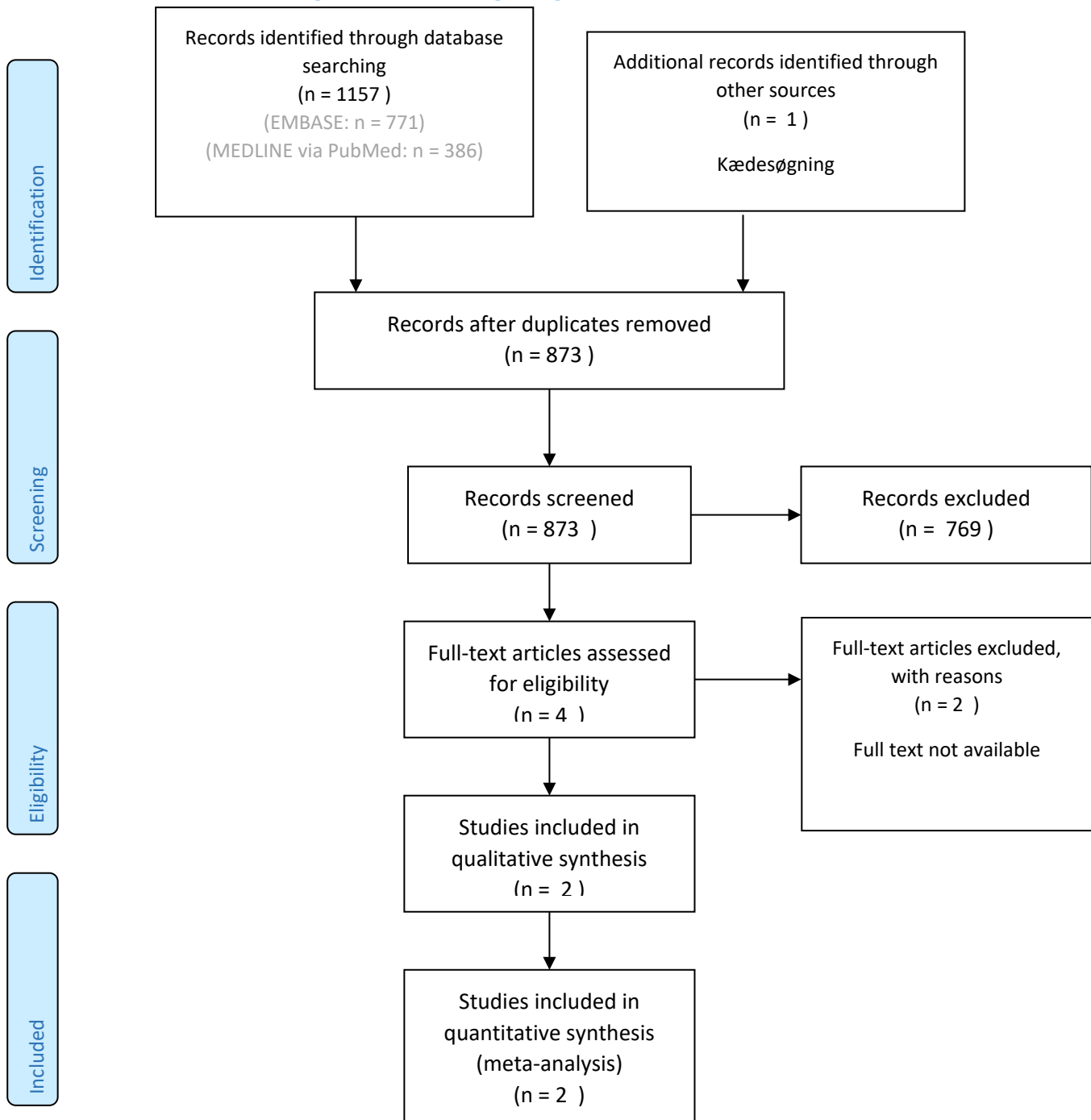
Da jeg er usikker på, om jeg kan finde studier hvor d-vitamin niveau er kendt før debut af sygdom, lader jeg ved første screening studier passere hvor d-vitamin niveauer udelukkende estimeres. Ved denne første screeningen finder jeg 63 reviews der kunne passe på inklusions kriterierne og 41 case kontrol og andre original studier der ligeledes kunne passe på inklusions kriterierne. Ud af disse var kun 3 artikler lavet på baggrund af en metode hvor d-vitamin niveau var kendt inden sygdoms debut.

Jeg fandt det lidt bekymrende at antallet af reviews langt oversteg antallet af original studier. Derudover viste screeningen at kun 3 af disse original studier anvendte et studie design hvor d-vitamin var målt ved en pålidelig metode for både cases og kontroller, inden cases debuterede med MS.

Jeg valgte derfor at fokusere på de 3 sidstenævnte artikler med ønskede design for min fuldtekst læsning. Af de tre kunne kun én skaffes i fuldtekst, og jeg valgte derfor at anvende kædesøgning for at se om der var artikler som mit valg af søgeord og databaser havde misset som stadig passede på mine inklusions kriterier og ikke matchede mine eksklusions kriterier. Dette gav 1 enkelt artikel ekstra til fuldtekst læsning som ikke var en del af de hits jeg fik i min systematiske søgning.

Nedenstående PRISMA flowdiagram giver et overblik over søgningen.

PRISMA flow diagram over søgningen:



Figur 1: prisma flowdiagram der illustrerer søgeprocessen

Litteratur matrix

Forfatter	Titel	Udgivelsesår og sted	Studiedesign	Formål	Resultater / Fund	Konklusion
Kassandra L. Munger, Kira Hongell, Julia Åivo, Merja Soilu-Hänninen, Heljä-Marja Surcel, Alberto Ascherio	25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort	2017 Neurology	Prospective Case Control	At afgøre om og i hvilket omfang vitamin d mangel er associeret med multipel sklerose	50nmol/l øgning i d vitamin er associeret med 39% reduceret risiko for MS. Risiko for MS var 2x højere for kvinder med d vitamin <30nmol/l sammenlignet med kvinder med d vitamin >50nmol/l	Resultater understøtter D vitamin som mangel som en risikofaktor for udvikling af MS og styrker rationalet for at forbedre D-vitamin niveauet bredt hos befolkningen.
Kassandra L. Munger, MSc Lynn I. Levin, PhD, MPH Bruce W. Hollis, PhD Noel S. Howard, MD Alberto Ascherio, MD, DrPH	Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis	2006 JAMA	Case control	At undersøge om niveau af d vitamin er associeret med risiko for MS	Et d-vitamin niveau på >100nmol/l giver en reduktion i risiko for MS på 51%	Høje niveauer af d vitamin er associeret med lavere risiko for MS.

Kritisk bedømmelse

Til begge studier er anvendt Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies. Resultatet af disse er sat ind som figurer under afsnittet for de respektive studier nedenfor

Artikel 1: 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort (Kassandra L. Munger, ScD, Kira Hongell, MD, Julia Åivo, MD, Merja Soilu-Hänninen, MD, PhD, Heljä-Marja Surcel, PhD, Alberto Ascherio, MD, DrPH, 2017)

(Munger et al. 2017)

Et case control studie blandt kvinder i Finnish Maternity Cohort (FMC) som har 1,8 millioner serum prøver på 800.000 kvinder taget under deres graviditet. Gennem sygehus registre er der identificeret 1092 kvinder med MS hvor der findes én serum prøve inden deres MS diagnose og 511 kvinder hvor der findes 2 eller flere serum prøver. Cases blev matchet til 3 kontroller ud fra fødselsår og geografisk område. Alle serum prøver fik målt d vitamin med samme metode og på samme apparatur. Hvor der var flere prøver blev der lavet et estimat på kvindernes langtids d-vitamin eksponering. Der blev justeret for i hvilken årstid prøverne blev taget, for at minimere UV eksponering som confounder. Prøverne er taget i årene 1983-2009. I 2004 kom der anbefalinger om at gravide i Finland skulle have d-vitamin supplement.

D vitamin niveauerne blev inddelt i 3 kategorier: <30nmol/l, 30-<50nmol*/l og >=50nmol/l. i gennemsnit blev prøverne indsamlet 9,3 år inden MS diagnosen hvilket reducerer risiko for omvendt causalitet. Hovedparten af prøverne er taget i første trimester hvor niveauerne i tidligere studier påvist at være sammenlignelige med ikke gravides.



Der er i studiet ikke justeret for alle kendte confoundere såsom BMI, rygning og Epstein Barr virus. Derudover er studiet udelukkende udført på kvinder.

Studiet viser (på de patienter hvor der er 2 eller flere prøver) en relativ risiko forøgelse for MS på 43% ved deltagere med <30nmol/l sammenlignet med deltagere med >=50 nmol/l. Sammenlignes deltagere med >30-50nmol/l med dem der har >=50 nmol per liter har dem med lave værdier 27% øget risiko for udvikling af MS.

Studiet konkluderer at mange individer er udsat for en øget risiko for MS som kunne reduceres vha sundhedsprogrammer med målet at forebygge d-vitamin mangel.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

A A   ... reason for exclusion)

Der blev ikke justeret for alle kendte confoundere. studiet er dog bevidst om dette

Figur 1: Joanna Briggs checklist for case control studies for artikel 1

Artikel 2: Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis (Kassandra L. Munger, MSc, Lynn I. Levin, PhD, MPH, Bruce W. Hollis, PhD, Noel S. Howard, MD, Alberto Ascherio, MD, DrPH, 2006)

(Munger et al. 2006)

Et case control studie blandt mere end 7 millioner personaler i det amerikanske militær. Alle har serum prøver lagret i Department of Defence Serum Database. MS cases blev fundet ved opslag i militærets databaser over handicaps (mellem årstal 1992-2004). Hvert case blev matchet med 2 (tilfældigt udvalgte) kontroller på alder, køn, race/etnicitet, gren af militæret de er ansat i og dato for serum prøvetagning. Derudover blev der samlet information om hvilken breddegrad cases og kontroller boede på umiddelbart inden de startede i militæret. Langtids D-vitamin status blev estimeret ved at tage gennemsnittet af 2 eller flere prøver taget inden dato for debut af MS symptomer (der tages i gennemsnit prøver hvert andet år). Der blev i alt identificeret 257 cases.

Alle serumprøver fik bestemt d-vitamin ved samme metode og på samme udstyr af personale der var blændet i forhold til cases og kontroller.

Blandt hvide (148 cases og 296 kontroller) faldt risiko for MS med 41% for hver 50nmol/l øgning i serum d-vitamin niveau (Odds ratio 0.59; 95% confidens interval [CI], 0.36-0.97; P=.04). Der var ingen signifikant forskel på køn. For dem med d vitamin niveau over 100 nmol/l var der en 51% reduktion i risiko for MS.

Blandt afro amerikanere var det ikke muligt at påvise en signifikant sammenhæng mellem d-vitamin niveau og MS risiko. Der var ingen cases eller kontroller med d-vitamin niveauer over 100 nmol/l og alle på nær 1 case og 5 kontroller havde niveauer under 75 nmol/l. Grundet den højere andel af melanin i huden hos mørke er D-vitamin niveauerne generelt lavere end hos lyshudede som producerer mere d-vitamin ved lavere uv niveauer.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Der blev taget højde for kendte confoundere.

Figur 2: Joanna Briggs kontrolskema for Case kontrol studier, artikel 2

Samlet vurdering samt konklusion

Artikel 1 ser udelukkende på kvinder i den første del af graviditeten og kan således udelukkende sige noget om MS risiko ved d-vitaminmangel hos kvinder. Artiklen argumenterer for at d-vitamin niveauet i første trimester hvor størstedelen af serum prøverne er taget tilsvarende kvindernes niveau inden graviditeten. Under en graviditet er der dog en del andre faktorer der spiller ind hvorfor man kan argumentere for at

studiet primært kan udtale sig sikkert om gravide i første trimester og deres senere risiko for udvikling af MS som følge af D-vitamin eksponering.

Artikel 2 har et mere bredt udsnit af etniciteter og inkluderer begge køn. Svagheden ved studiet er dog at der er færre deltagere. Derudover fokuserer studiet ikke på risiko i forbindelse med deciderede mangel tilstande som i de fleste studier bliver vurderet til at være d-vitamin niveauer under 50nmol/l idet niveauerne hos deltagerne generelt er relativt høje. Det er dog interessant at man ser signifikant beskyttende virkning for niveauer over 100nmol/l når man som sagt mange steder (herunder i Danmark) fastsætter mangel tilstand for d-vitamin niveau til < 50nmol/l (da man her kan begynde at se knoglepåvirkning og andre symptomer).

Begge artikler påpeger en sandsynlig beskyttende virkning af d-vitamin i forhold til risiko for udvikling af MS. Begge studier påpeger at der er ganske få studier med lignende design hvor risiko for omvendt causalitet, og bias i forbindelse med selvrapportering og eksponeringsestimering kan minimeres.

Artikel 2 er publiceret i 2006 på et tidspunkt hvor der endnu ikke er lavet et lignende studie, og antallet af andre undersøgelser med andre studiedesigns som viser lignende beskyttende effekt af D-vitamin ift MS endnu er lavt. Artikel 2 er fortaler for at man venter på et højere evidens niveau end hvad observationelle studier kan give, før man anbefaler kosttilskud med d-vitamin for at beskytte mod MS.

Artikel 1 er publiceret i 2017 men er stadig blandt et fåtal af undersøgelser hvor man har målinger af d-vitamin niveau på patienterne inden de udvikler MS. Den sandsynlige beskyttende virkning af D-vitamin som artikel 1 viser er dog nu understøttet af en lang række observationelle studier som overvejende peger i samme retning, at der er en beskyttende effekt ift udvikling af MS, ved at undgå mangel på d-vitamin gennem livet. Artikel 1 antyder dermed at mange er udsat for en forhøjet risiko for MS som kunne reduceres ved programmer til at reducere d-vitaminmangel på populationsbasis.

Begge studier anbefaler at der bliver lavet yderligere forskning i dosis og timing af d-vitamin tilskud. Ingen af studierne siger dog med sikkerhed at kunne påvise manglende d-vitamin eksponering som en uafhængig risikofaktor for udvikling af MS.

Overordnet finder jeg det usandsynligt at man kan lave deciderede RCT studier på området på etisk forsvarlig vis, og under alle omstændigheder har det ikke været mig muligt at finde et eneste af slagsen blandt de 800+ artikler jeg har læst titel og abstract på i forbindelse med denne CAT. Dette til trods for at behovet for studier med højere evidens niveau, herunder RCT studier har været hyppigt efterspurgt i de nuværende observationelle studier.

Der er en god sandsynlighed for at MS er en sygdom med multifaktoriel ætiologi (Løken-Amsrud et al. 2015) og arbejdet med denne CAT har tegnet et billede af MS som en yderst kompleks sygdom med mange risikofaktorer, hvor D-vitamin mangel sandsynligvis er én blandt mange.

Blandt de læste abstracts har der været en række gennemgående hyppigt nævnte risikofaktorer såsom virusinfektioner med især Epstein Barr virus, rygning, overvægt, UV eksponering, d-vitamin mangel og genetiske prædispositioner. Dette falder fint i tråd med oversigtartikler på emnet (ibid.)

Denne CAT giver ikke noget svar på hvor stor en risikofaktor d-vitaminmangel er set i forhold til de andre risikofaktorer. D-vitamin er dog billigt og let at producere hvorfor jeg tilslutter mit studie 1's og Løken-Amsrud et al. (ibid.) anbefaling om så vidt muligt at undgå d-vitamin mangel. Desværre er der ikke noget svar på hvilket serum d-vitamin niveau der er optimalt for at reducere risiko for MS. Begge artikler i denne CAT viser at højere niveauer lader til at være bedre i forhold til risikoreduktion, men da D-vitamin er fedtopløseligt er der en reel forgiftningsfare hvis indtaget af d-vitamin bliver for højt. I en sådan situation er det forfatter af denne CAT mening at supplement ud over, de af sundhedsmyndighederne anbefalede mængder, bør følges af regelmæssige målinger af serum d-vitamin.

Erklæring om forfatterens uafhængighed

Forfatteren af denne CAT har ingen fagpolitiske eller økonomiske interessekonflikter

Referencer

Anvendt referencestandard: UCL University College – Harvard (Danish)

2014. *D-vitamin forhindrer udvikling af sclerose* [Online].

Tilgængelig fra: <https://www.helse.dk/helsedebatten/d-vitamin-forhindrer-udvikling-af-sclerose/> [Lokaliseret 10-11-2020].

Aveyard, H., u. å. *Doing a literature review in health and social care : a practical guide. : Open University Press; 2014.* Open University Press.

U. å. *Der findes tre former for sclerose | Scleroseforeningen* [Online].

Tilgængelig fra: <https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/hvad-er-sclerose/der-findes-tre-former-sclerose> [Lokaliseret 18-03-2021a].

Ghareghani, M. et al., 2018. Latitude, Vitamin D, Melatonin, and Gut Microbiota Act in Concert to Initiate Multiple Sclerosis: A New Mechanistic Pathway, *Frontiers in Immunology*, årg. 9, s. 2484.

Gröber, U., Reichrath, J. & Holick, M.F., 2015. Live Longer with Vitamin D?, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, årg. 7, nr. 3, s. 1871–1880.

U. å. *Klinisk Isoleret Syndrom | Scleroseforeningen* [Online].

Tilgængelig fra: <https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/hvad-er-sclerose/klinisk-isoleret-syndrom> [Lokaliseret 18-03-2021b].

Løken-Amsrud, K.I. et al., 2015. Impact of the environment on multiple sclerosis, *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Række*, årg. 135, nr. 9, s. 856–860.

Munger, K.L. et al., 2006. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis, *JAMA*, årg. 296, nr. 23, s. 2832.

Munger, K.L. et al., 2017. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort, *Neurology*, årg. 89, nr. 15, s. 1578–1583.

U. å. *National klinisk retningslinje om multipel sklerose* [Online].

Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2015/national-klinisk-retningslinje-om-multipel-sklerose> [Lokaliseret 02-01-2021c].

Bilag

Bilag 1 Dokumentationsskema for Embase

Embase d. 11/11-20			
#	Søgeord/søgestreng	Hits	Kommentar
1	'multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis'	152297	Blok 1 søgestrengen er taget fra Search Details
2	'vitamin d'/exp OR 'vitamin d'	169940	Blok 2 _søgestrengen er taget fra Search Details Jeg kan i emtree se at termen dækker over alle mine ord for forskellige former for vitamin d i søgeordsskemaet
3	Vitamin D2		Embase anbefaler man anvender cholecalciferol i stedet for søgeordet og dette er allerede indbefattet i søgningen på vitamin d
4	D2	59092	Ingen mapped terms, der kommer mange andre ting med som intet har med vitamin d2 at gøre, søgeordet fjernes derfra fra endelige søgeterm
5	ergocalciferol	9932	Er en del af søgningen på vitamin d
6	'colecalciferol'/exp OR colecalciferol	24669	'colecalciferol' mapped to 'colecalciferol', term is exploded
7	Calcifediol	9482	25-hydroxyvitamin D Mappes til calcifediol, der er ingen mapped terms for calcifediol, calcifediol er en del af søgningen på termen vitamin d
8	Calcitriol	33872	Ingen mapped terms, men er en del af søgningen på termen vitamin d

9	Vitamin D3	24669	Embase anbefaler at anvende colecalciferol i stedet. Denne søgning er allerede indeholdt i termen vitamin d
10	('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis') AND ('vitamin d'/exp OR 'vitamin d')	3448	Blok 1 AND blok 2 Jeg ligger stadig lidt højt i antal hits og fortsætter med blok 3
11	'deficiency'/exp OR deficiency	787918	Søgeterms kandidat
12	deficient	294244	Det ser umiddelbart ikke ud til at deficient er indeholdt i deficiency hvorfor jeg tager dem begge med i blok 3
13	'deficiency'/exp OR deficiency OR deficient	992295	Blok 3
14	'vitamin d' AND ('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis') AND ('deficiency'/exp OR deficiency OR deficient)	1176	Blok 1 AND Blok 2 AND Blok 3 Stadig for mange hits, så jeg fortsætter med blok 4
15	risk	3983419	Ingen mapped terms
16	Incidence	1258209	
17	'risk' OR 'incidence'/exp OR incidence		Blok 4
18	Den endelige søgestreng: 'vitamin d' AND ('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis') AND ('deficiency'/exp OR deficiency OR deficient) AND ('risk' OR 'incidence'/exp OR incidence)	Det endelige resultat: 771	Blok 1 AND Blok 2 AND Blok 3 AND Blok 4

Bilag 2. Dokumentationsskema for Medline via Pubmed

Medline via pubmed d. 15/11-20			
#	Søgeord/søgestreng	Hits	Kommentar
1	"multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]	92168	Søgetermen: "Multiple sclerosis" oversættes af pubmed til søgestrengen til venstre. Strengen indeholder MeSH termen samt kombinationer af de to ord i en samlet term. Dette udgør min Blok 1
2	"vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]	87799	Et opslag i mesh termer viser at termen ligeledes dækker over ergocalciferol, colecalciferol og flere andre synonymer
3	"ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields] OR ("vitamin"[All Fields] AND "d2"[All Fields]) OR "vitamin d2"[All Fields]	5830	Pubmed oversætter vitamin d2 til: "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields] OR ("vitamin"[All Fields] AND "d2"[All Fields]) OR "vitamin d2"[All Fields] Ergocalciferol er allerede indfattet i i søgningen på D vitamin og tages derfor ikke med i den endelige søgning
4	D2	71114	der kommer mange andre ting med som intet har med vitamin d2 at gøre, søgeordet fjernes derfor fra endelige søgeterm.
5	"ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields] OR "ergocalciferol"[All Fields]	9932	Er en del af søgningen på vitamin d
6	"cholecalciferol"[MeSH Terms] OR "cholecalciferol"[All Fields] OR	27938	Er en del af søgningen på vitamin d

	"cholecalciferols"[All Fields] OR "colecalciferol"[All Fields]		
7	"calcifediol"[MeSH Terms] OR "calcifediol"[All Fields]	4138	Er hovedformen af vitamin d3 der cirkulerer i blodet. Det ser umiddelbart ikke ud til at dette ord tages med i søgning på vitamin d og inkluderes derfor som synonym til vitamin d
8	"calcitriol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[All Fields] OR "calcitriols"[All Fields]	21703	Igen ikke med i søgning på vitamin d og tages derfor med i endelig søgning som synonym til vitamin d
9	Vitamin D3: "cholecalciferol"[MeSH Terms] OR "cholecalciferol"[All Fields] OR ("vitamin"[All Fields] AND "d3"[All Fields]) OR "vitamin d3"[All Fields]	35632	pubmed anbefaler at anvende colecalciferol i stedet . Denne søgning er allerede indeholdt i termen vitamin d
10	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) OR ("calcifediol"[MeSH Terms] OR "calcifediol"[All Fields])) OR ("calcitriol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[All Fields] OR "calcitriols"[All Fields]))	89108	blok 2 dette er kombinationen af alle synonymer for forskellige former af vitamin d og udgør blok 2
11	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) OR ("calcifediol"[MeSH Terms] OR "calcifediol"[All Fields])) OR ("calcitriol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[All Fields] OR "calcitriols"[All Fields])) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])	1433	Blok 1 AND blok 2 Jeg ligger stadig højt i antal og fortsætter med blok 3
12	deficiency: "deficiencies"[All Fields] OR "deficiencies"[All Fields] OR "deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "deficients"[All Fields]	633670	Deficiency foldes ud til søgetermen til venstre
13	deficient: "deficiencies"[All Fields] OR "deficiencies"[All Fields] OR	633679	Søgningerne foldes ud til samme søgestreng hvorfor

	"deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "deficients"[All Fields]		jeg kun behøver at anvende det ene. Dette er min blok 3
14			Blok 3
15	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) OR ("calcifediol"[MeSH Terms] OR "calcifediol"[All Fields])) OR ("calcitriol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[All Fields] OR "calcitriols"[All Fields])) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) AND ("deficiencies"[All Fields] OR "deficiencies"[All Fields] OR "deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "deficients"[All Fields])	548	Blok 1 AND Blok 2 AND Blok 3 Stadig for mange hits, så jeg fortsætter med blok 4
16	"risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]	2704001	Risk oversættes til term til venstre
17	"epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms] OR "incidences"[All Fields] OR "incident"[All Fields] OR "incidents"[All Fields]	3079495	Incidence oversættes til term til venstre
	("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms] OR "incidences"[All Fields] OR "incident"[All Fields] OR "incidents"[All Fields])	4699181	Blok 4
18			
	Den endelige søgestreng: ((((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) OR ("calcifediol"[MeSH Terms] OR "calcifediol"[All Fields])) OR ("calcitriol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[All Fields] OR "calcitriols"[All Fields])) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) AND	Det endelige resultat: 386	Blok 1 AND Blok 2 AND Blok 3 AND Blok 4 Ingen limits

("deficiencies"[All Fields] OR "deficiencies"[All Fields] OR "deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "deficients"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms] OR "incidences"[All Fields] OR "incident"[All Fields] OR "incidents"[All Fields]))		

Bilag 3:

Randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT):

Randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT) ligger højt i evidens hierarkiet og for at kunne påvise en årsagssammenhæng mellem risiko for udvikling af multipel sklerose som resultat af d vitamin mangel ville det være optimalt at finde RCT'er der undersøger dette. Udfordringen er dog, at der er god evidens for at d vitaminmangel er forbundet med en overdødelighed af mange forskellige årsager (Gröber, Reichrath & Holick 2015). Det er derfor ikke etisk forsvarligt at randomisere mennesker til to grupper og lade den ene gruppe have mangel på d-vitamin over en længere periode. Jeg forventer derfor ikke at finde RCT studier på området.

Cohorte studier

I kohorte studier følger man en gruppe raske over tid med henblik observation af specifikke ændringer og årsager til disse. I forhold til udvikling af MS kunne studiet designes så man observerer en gruppe raske over tid og løbende måler en række parametre som fx D-vitamin for alle i gruppen. Over tid vil nogle få af dem man følger sandsynligvis udvikle MS og de målte parametre vil herefter kunne ses efter for om de er sandsynlige risikoparametre. Med den rette kohorte størrelse og selektion vil man muligvis også kunne sige noget om sandsynlig årsagssammenhæng mellem eksponering og sygdom. Udfordringen med MS som sygdom og d-vitaminmangel som eksponeringen er at MS er relativt sjælden (ca 10 nydiagnosticerede pr 100.000 pr år i Danmark) og gruppen man følger derfor skal være meget stor. Samtidig skal alle i gruppen have målt D-vitamin niveauer løbende, hvilket der ikke er tradition for at man rutinemæssigt gør på raske uden en helt specifik grund. Man kan derfor oftest ikke blot slå op i et register og trække de relevante informationer. Cohorte studier bliver derfor her meget omkostningsfulde og tager lang tid at lave. Skulle der findes studier som ovenfor beskrevet vil jeg prioritere disse højt da de med tilpas stor kohorte vil være i stand til at sige noget om en sandsynlig årsagssammenhæng.

For at komme udenom at skulle måle på de faktiske værdier for d-vitamin niveau forsøger nogle studier at estimere d-vitamin niveauer ud fra uv index og selvrapporeret solesponering over lange perioder samt selvrapporeret fødevarerindtag i samme periode. Det er dog velkendt at selvrapporerede data fra hukommelse er behæftet med betydelige bias, specielt på data der kan have en social statusmæssig værdi som fx kost og motion. Samtidig kan optag af D-vitamin fra tarmen afhænge af forskellige malabsorptionsproblematikker hvorfor indtag og serum niveauer ikke nødvendigvis afspejler hinanden. Samlet vurderer jeg at summen af rapporterings og øvrige bias i disse studier er så høj at resultaterne er behæftet med betydelig usikkerhed. Disse studier er derfor lavt prioriteret i nærværende CAT.

Case control studier:

Case kontrol studier tager en række cases (fx patienter med MS) og matcher dem med en kontrolgruppe uden MS men som ellers ligner case gruppen så meget som muligt. Retrospektive case kontrol studier vil være mulige at lave på MS patienter da man kan vælge cases med forud diagnosticeret MS og derefter matche med passende raske kontroller. Udfordringen er at omvendt causalitet ikke kan udelukkes. Altså kan sådanne studier ikke se forskel på om MS patienter har lavt vitamin d fordi de har MS eller om de har MS fordi de har lavt vitamin d.

Prospektive case kontrol studier er udfordret på at MS er en sjælden sygdom og grupperne derfor skal være meget store.

Systematiske reviews:

For at minimere bias i den enkelte undersøgelse kan man sammenligne resultater fra mange forskellige studier, og drage en konklusion af dette, hvilket blandt andet kan gøres gennem systematiske reviews.

Såfremt der er inkluderet en detaljeret forskningsmetodologi er systematiske litteraturstudier en robust form for evidens og er samtidig brugbare til at danne overblik over relevante studier i relation til forskningsspørgsmålet (Aveyard u. å.). Udfordringen kan dog være hvis studierne i de systematiske reviews alle anvender samme overordnede metode til at estimere D-vitamin niveauer (målinger på MS patienter, målinger af uv indeks i det geografiske område cases og kontroller bor i samt selvrapportering af kost indtag). Hvis det er de samme usikkerheder der påvirker alle studierne i et review kan den overordnede validitet på reviewet ligeledes påvirkes.