

# Effekt av høydose D-vitamin på HbA<sub>1c</sub>

*Med utgangspunkt i DIVINE-studien*

Nina Marie Aamodt og Hanna Jervell Heyerdahl



Veileder Cecilie Wium

Prosjektoppgave ved det Medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

September 2013



© Forfatter Hanna Jervell Heyerdahl og Nina Marie Aamodt

År 2013

Tittel Effekt av høydose D-vitamin på HbA<sub>1c</sub> – med utgangspunkt i DIVINE-studien

Veiledere Cecilie Wium og Hanne Gulseth

<http://www.duo.uio.no/>

# Abstract

**Objective:** The possible extra-skeletal effects of vitamin D have attracted considerable interest. Suboptimal levels of vitamin D have been associated with higher risk of developing type 2 diabetes, and vitamin D has been thought to affect glucose homeostasis, but evidence is lacking. This paper aims to investigate whether intervention with vitamin D3 (cholecalciferol) will improve glycemic control in individuals with type 2 diabetes and vitamin D deficiency, and whether the effect differs with ethnicity.

**Materials and methods:** As part of the DIVINE study at Oslo University Hospital, a randomized, controlled, double blinded trial, glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) was measured in 62 subjects. 33 subjects (23 Nordic and 10 South Asian) were randomized to cholecalciferol 400 000 U, with additional 200 000 U if serum 25-hydroxyvitamin D < 100 nmol/L at 4 weeks. 29 subjects (20 Nordic and 9 South Asian) were given placebo. HbA<sub>1c</sub> was measured again after 6 months.

**Results:** Intervention with vitamin D3 showed no significant effect on change in median [IQR] HbA<sub>1c</sub> from randomisation to end of study: vitamin D group 0,1 [0,9]% and placebo group 0,25 [0,6]%, *p* for difference in change = 0,812, and there was no significant difference in change in median HbA<sub>1c</sub> between the Nordic and the South Asian group, *p*-value 0,643.

**Discussion:** Treatment with vitamin D showed no effect on HbA<sub>1c</sub> in individuals with type 2 diabetes and vitamin D deficiency, neither in total, nor when divided into ethnic subgroups. The results should, however, be interpreted with care due to small sample size.



# Forord

Da vi skulle finne et tema å skrive prosjektoppgave om, ble vi raskt enige om å skrive om et tema man er garantert å møte uansett hvor vi til slutt havner i jobb. Derfor var diabetes type 2 et naturlig valg, ettersom dette er en sykdom som affiserer en så stor, og stadig voksende, pasientgruppe. Etter et tilfeldig møte på muntligeeksamen med Kristian Hanssen satt han oss i kontakt med Hormonlaboratoriet på Aker, DIVINE-studien og Cecilie Wium.

Vi hadde ingen forkunnskaper om kliniske studier og kunne til nød skilte med minimale Excel-erfaringer og statistikkunnskap. Det har derfor vært utrolig spennende å få innblikk i hvordan en klinisk studie gjennomføres i praksis.

Dette har vært en veldig lærerik prosess for oss og Cecilie har vært en tålmodig veileder som har forklart oss alt, opptil flere ganger, på en forståelig nivå. Hun har gjennom hele prosessen vært tilgjengelig, involvert og gitt konstruktive tilbakemeldinger, hvilket vi er veldig takknemlige for. Takk også til tålmodige kjærester som har hjulpet oss når vi virkelig har møtt Excel-veggen.

Oslo, september 2013

Hanna & Nina

# Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
	Type 2-diabetes, etnisitet og epidemiologi .....	1
	Glykemisk kontroll og HbA <sub>1c</sub> .....	2
	D-vitamin og type 2-diabetes .....	4
2	Aktuell problemstilling .....	7
3	Metode.....	8
	Etikk .....	8
	Populasjon .....	8
	Randomisering .....	9
	Visittene .....	9
	Antropometriske målinger .....	11
	Laboratoriemålinger .....	11
	Statistiske metoder .....	11
4	Resultater.....	13
	Baselinepopulasjon .....	13
	D-vitamin og HbA <sub>1c</sub> ved baseline .....	14
	Utvikling av s-25(OH)D .....	15
	Effekt av intervensjon på HbA <sub>1c</sub> .....	15
	Endring i HbA <sub>1c</sub> i nordiske og sørasiatiske grupper .....	17
5	Diskusjon.....	19
	Litteraturliste .....	22
	Figur 1 Flytskjema pasienter .....	9
	Figur 2 Visittene .....	10
	Figur 3 Sammenhengen mellom D-vitaminnivå og HbA <sub>1c</sub> ved baseline i de to etniske gruppene. ....	14
	Figur 4 D-vitaminnivå i serum ved de ulike visittene. ....	15
	Figur 5 Fremstilling av median HbA <sub>1c</sub> ved studiens start (baseline) og ved avslutningen i henholdsvis placebogruppen og D-vitamingruppen. Spredningen fremstilles som interkvartilrange. ....	16
	Figur 6 a) og b): Linjediagram som viser utviklingen i HbA <sub>1c</sub> .....	16
	Figur 7 Endring i HbA <sub>1c</sub> ved henholdsvis placebo og D-vitamin i nordiske og sørasiatiske grupper. Kvartilavstand viser spredningen.....	17
	Tabell 1 Data fra Mosjon på Romsås og Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag .....	2
	Tabell 2 Oversikt over tidligere intervensjonsstudier og effekt av D-vitamin på HbA <sub>1c</sub> .....	5
	Tabell 3 *Gjennomsnitt ± SD, med <i>t</i> -test. † Median (kvartilavstand), med Mann-Whitney U-test. ....	13





# 1 Innledning

## Type 2-diabetes, etnisitet og epidemiologi

Diabetes mellitus er en kronisk metabolsk sykdom karakterisert ved hyperglykemi, med forstyrrelser i karbohydrat-, fett- og proteinmetabolismen. Diabetes skyldes defekt insulinsekresjon, redusert insulinvirkning eller en kombinasjon av disse faktorene.

Patogenesen bak type 2-diabetes er sammensatt. Tidlig i utviklingen kan sykdommen være assosiert med hypersekresjon av insulin fra betacellene, som gir en hyperinsulinemi. Samtidig er det en økt perifer insulinresistens. Flere faktorer bidrar til insulinresistensen, overvekt med abdominal fedme antas å være en av de viktigste faktorene (1). Dette fører til en relativ insulinmangel som assosieres med økt glukoseproduksjon i leveren og nedsatt glukoseopptak i perifert vev, og gir hyperglykemien som kjennetegner sykdommen (2). Høye serumnivåer av glukose svekker  $\beta$ -cellenes funksjon ytterligere og gir en forverring av sykdommen.

Betacellefunksjon er vist å være nedsatt allerede når hyperglykemien påvises (1).

Type 2-diabetes er et globalt helseproblem. Ifølge WHO vil død som følge av diabetes doubles mellom år 2005 og 2030 (3). I 2012 anslo International Diabetes Federation (IDF) at antallet med diabetes på verdensbasis var nådd 371 millioner mennesker totalt, hvorav 90 % utgjøres av type 2-diabetes (4). Type 2-diabetes er assosiert med en rekke senkomplikasjoner. En hyperglykemiindusert prosess fører til mikrovaskulære komplikasjoner som diabetisk retinopati, nefropati og nevropati. Diabetes er i tillegg en risikofaktor for utviklingen av aterosklerose som øker risikoen for hjerneslag, hjerteinfarkt og gangren (5). Type 2-diabetes er også assosiert med betydelig nedsatt livskvalitet.

Selv om miljøfaktorer spiller en stor rolle i patogenesen av type 2-diabetes, har man lenge visst at det er en sterk genetisk komponent (1). Livstidsrisikoen for å utvikle sykdommen er 40 % dersom en av foreldrene har type 2-diabetes (6). Videre ser man en betydelig variasjon mellom folkegrupper med ulik etnisitet. En studie fra Storbritannia har vist at briter med sørasiatisk opprinnelse har 4-6 ganger større sannsynlighet for å utvikle type 2-diabetes sammenliknet med den etnisk britiske populasjonen (7).

Det er anslått at totalt 265 000 mennesker i Norge har diabetes (8). I denne gruppen er minst 8 av 10 type 2-diabetes (9). I tillegg antas det at det finnes ytterligere 250 000 mennesker med

nedsatt glukosetoleranse (8). Ifølge Folkehelseinstituttet har tidligere helseundersøkelser vist at det er mange flere med diabetes i Osloområdet enn i andre deler av landet. I Oslo hadde 1,7 % av 40-42-åringer diagnosen diabetes, mens prevalensen i andre fylker varierte mellom 0,6 og 1,3 % på samme tidspunkt (10). Forskjellen mellom Oslo og andre fylker kan forklares med at forekomsten er høyere blant norskfødte menn i østlige bydeler og blant innvandrere (10).

Helseundersøkelsen MoRo (Mosjon på Romsås) (11) bekrefter at type 2-diabetes varierer med sosioøkonomiske forhold. Blant norske menn var rundt halvparten av diabetestilfellene ukjente før undersøkelsen. I noen grupper kan det være like mange uoppdagede diabetestilfeller, som det er pasienter med kjent diagnose (12). MoRo-prosjektet bekreftet at dette var tilfelle blant mennene i den undersøkte populasjonen (10).

En befolkningsgruppe med spesielt høy prevalens av diabetes, er innvandrere fra Sør-Asia, som i Norge hovedsakelig dreier seg om personer fra Pakistan, India og Sri Lanka. I denne gruppen er forekomsten av diabetes 20 % hos kvinner og 15 % hos menn i aldersgruppen 30-59 år (13).

	<b>Romsås, Oslo, alle undersøkte; 30-67 år</b>		<b>Nord-Trøndelag, voksne over 20 år</b>	
<b>Kjønn</b>	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner
<b>Diabetes</b>	9 %	5 %	3,2 %	3,2 %
<b>Diabetes blant innvandrere fra Sør-Asia</b>	40-59 år: 21 %	40-59 år: 36 %		

Tabell 1 Data fra Mosjon på Romsås(11) og Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (9).

## Glykemisk kontroll og HbA<sub>1c</sub>

Flere studier viser en direkte sammenheng mellom graden av blodsukkerkontroll og risikoen for å utvikle renale, retinale og nevrologiske senkomplikasjoner (14, 15). God blodsukkerkontroll (HbA<sub>1c</sub> < 7 %) hos pasienter med type 2-diabetes har vist seg å kunne redusere risikoen for mikrovaskulære komplikasjoner betydelig og reduserer også risikoen for hjerteinfarkt (16). Kardiovaskulære risikofaktorer som høyt blodtrykk, røyking, høyt kolesterol og diabetes synes å ha en multipliserende effekt på den totale kardiovaskulære risikoen, og intens blodsukkerkontroll alene har liten innvirkning på den totale risikoen (5).

De siste tre tiårene har måling av glykert hemoglobin A, HbA<sub>1c</sub>, blitt brukt til å monitorere blodsukkerkontrollen hos diabetespasienter (17). Hemoglobin er transportmolekylet for oksygen i blodet. Hvert hemoglobinmolekyl består av to  $\alpha$  og to  $\beta$  globinsubenheter, som hver er bundet til en jernholdig heme-gruppe. HbA<sub>1c</sub> er et glykert hemoglobin A-molekyl, som betyr at et glukosemolekyl er kovalent bundet til den N-terminale valinsyren på  $\beta$ -kjedene gjennom en tilfeldig, ikke-enzymatisk reaksjon. Når nydannede erythrocytter slippes ut i blodbanen er det svært lite glukose bundet til hemoglobinet i disse. Erythrocyttene er fritt gjennomtrengelige for glukosemolekyler og glykeringen av hemoglobin A skjer kontinuerlig, med en hastighet avhengig av glukosekonsentrasjonen i blodet (18). Når et hemoglobinmolekyl er blitt glykert, forblir det glykert i hele erythrocyttens levetid, som er på omtrent 120 dager. På den måten kan HbA<sub>1c</sub> være et godt mål på pasientens gjennomsnittlige blodsukkernivå de siste 10-12 ukene (17). Inntil nylig har målemetodene for HbA<sub>1c</sub> ikke vært standardiserte, men siden 1995 har International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) jobbet med å etablere en enhetlig, internasjonal referansemetode for å måle HbA<sub>1c</sub>, som har gjort det enklere å sammenlikne analyser mellom ulike laboratorier og land. Fra 2012 har Helsedirektoratet anbefalt at HbA<sub>1c</sub> > 6,5 % brukes som primært diagnostisk kriterium for type 2-diabetes i Norge (19).

HbA<sub>1c</sub>-analysen har relativt lav intraindividuell variasjon, er et godt mål på kronisk hyperglykemi og sies å være en like god faktor for å forutsi kardiovaskulære senkomplikasjoner enn fastende plasmaglukose (FPG) og peroral glukosebelastningstest (OGTT) (17). I tillegg er det en enkel prøve å ta fordi den ikke er avhengig av å bli tatt fastende og den krever ingen spesiell preanalytisk håndtering. Den kan også tas både fra venøst og kapillært blod. HbA<sub>1c</sub> påvirkes ikke av akutte forstyrrelser fra stress, kosthold og fysisk aktivitet. Det finnes hurtigtester som gir svar innen få minutter, hvilket gir gode muligheter for å justere eventuell behandling i løpet av én konsultasjon. En av svakhetene ved HbA<sub>1c</sub> er imidlertid at analysen dyrere enn vanlig plasma glukose. En annen faktor er at HbA<sub>1c</sub> kan variere mellom ulike etniske grupper, noe som i dag er dårlig beskrevet og forstått (20). Videre kan HbA<sub>1c</sub> være upålitelig hos flere pasientgrupper, da svaret påvirkes av erythrocyttens levetid og livsløp. Slike tilstander hvor HbA<sub>1c</sub> påvirkes kan for eksempel være forstyrret erythropoiese på grunn av jern- eller B12-mangel, medfødte hemoglobinopatii, glykeringsforstyrrelser og økt eller forkortet erythrocyttoverlevelse (21, 22).

## D-vitamin og type 2-diabetes

D-vitamin kan tilføres kroppen på flere måter; enten via soleksponering (cholecalciferol – vitamin D<sub>3</sub>), via kosthold (hovedsakelig via fet fisk eller tilsatt i meieriprodukter) eller som kosttilskudd (cholecalciferol eller ergocalciferol vitamin D<sub>2</sub>). Uansett kilden til D-vitamin, må D-vitaminet hydroksyleres to ganger i kroppen for å bli biologisk aktivt (23). D-vitaminstatus evalueres ved å måle serum 25-hydroksyvitamin D (s-25(OH)D). Det er ingen internasjonal konsensus for hva som anses som optimalt serumnivå av 25(OH)D, men verdier < 50 nmol/l blir vanligvis ansett som D-vitaminmangel. Verdier < 25 nmol/l ansees som alvorlig D-vitaminmangel (24, 25). Ut fra disse nivåene er det antatt å være omtrent en milliard mennesker på verdensbasis med D-vitaminmangel (26). Oslo Immigrant Health Study, en tverrsnittsstudie fra 2005, viste at median s-25(OH)D var < 50 nmol/l blant innvandrere fra Tyrkia, Sri Lanka, Iran, Pakistan og Vietnam. Mest uttalt var mangelen blant pakistanske innvandrere, der medianen lå < 25 nmol/l (27). En annen tverrsnittsstudie, foretatt i Oslo på en multi-etnisk populasjon med uspesifikke muskel-skjelettsmerter, hodepine eller fatigue, viste at så mye som 58 % av pasientene hadde D-vitaminmangel, her definert som s-25(OH)D < 50 nmol/l. Blant de etnisk norske hadde 33 % D-vitaminmangel, mens blant pasientene fra Midtøsten, Afrika og Sør-Asia var andelen på hele 83 % (28). Denne høye forekomsten av D-vitaminmangel blant innvandrere kan skyldes flere faktorer. De har oftest en høyere grad av hudpigmentering, som absorberer UVB-stråler og dermed begrenser produksjonen av D-vitamin i huden (29). I tillegg utsettes mange for mindre direkte soleksponering, grunnet religiøst eller kulturelt betinget klesdrakt og tradisjoner (30). Oslo ligger på ca. 60 breddegrader nord, og ved breddegrader høyere en 40° vil fotokonvertering av 7-dehydrokolesterol til previtamin D<sub>3</sub> forekomme i svært liten grad i vinterhalvåret, og kan selv i sommerhalvåret være mangelfull (26). D-vitaminmangelen blir ofte ikke adekvat kompensert for, grunnet et generelt D-vitaminfattig kosthold, samt lite tradisjoner for å ta tilskudd (31).

Det har lenge vært kjent at D-vitamin er viktig for å opprettholde kalsium- og fosfathomeostasen i kroppen, samt sikre normal skjelettstatus. I de senere årene har man også sett at D-vitamin kan spille en rolle for en rekke andre prosesser i kroppen, og man har sett at en rekke ulike vev i kroppen uttrykker D-vitaminreseptoren (VDR) og  $\alpha$ 1-hydroksylase. Nyere forskning knytter D-vitaminmangel opp mot en rekke tilstander, som blant annet kreft, kardiovaskulær sykdom og visse autoimmune sykdommer (32-35).

En stadig økende bevismengde tyder på at det finnes en sammenheng mellom lave nivåer av 25(OH)D i blod og type 2-diabetes, med forstyrrelser i glukose- og insulinmetabolismen (36). Forskning på området har imidlertid så langt gitt tvetydige resultater (36). I kohort-studien Nurse's Health Study fant man at kvinner med et høyt D-vitamininntak hadde en 33 % redusert risiko for å utvikle type 2-diabetes, sammenliknet med kvinner med lavt inntak (32). Derimot klarte ikke de Boer et al. å vise noen sammenheng mellom D-vitamintilskudd og forekomsten av diabetes blant kvinner i Women's Health Initiative Trial (37). Grimnes et al. kunne i Tromsøstudien vise en invers sammenheng mellom serum D-vitaminnivå og risiko for å utvikle type 2-diabetes, men etter justering for BMI var ikke lenger sammenhengen signifikant (38). En systematisk oversikt fra 2011, ved Mitri et al., har sett på sammenhengen mellom type 2-diabetes og D-vitamin, og omfatter 8 longitudinelle kohort-studier og 11 randomiserte kontrollerte studier (RCT) (36). Mitri et al. konkluderte med at D-vitamin kan spille en rolle i type 2-diabetes, men at det stadig er behov for høykvalitets observasjonsstudier og randomiserte kontrollerte studier (RCT) på området (36). Som vi ser av tabell 2 er det de siste årene gjort få randomiserte kontrollerte studier av effekt på HbA<sub>1c</sub> ved D-vitaminintervensjon, og i tillegg er utvalgene små og varighet av intervensjon relativt kort.

Forfatter	År	Gjennomsnitt serum 25(OH)D (nmol/l)				Antall (n)	D-vitamin	Varighet	Effekt på HbA <sub>1c</sub>
		Før intervensjon		Etter intervensjon					
		D-vitamin	Placebo	D-vitamin	Placebo				
<b>Sugden</b>	2008	40,2	36,4	63,1	44,0	34	100000 IU (én dose)	8 uker	↔
<b>Jorde</b>	2009	60,0	58,6	94,5	67,9	32	40 000 IU/uke (kapsler)	6 mndr	↔
<b>Patel</b>	2009	50,0* 56,0°	-	87,1* 81,1°	-	24	*1200 IU/dag °400 IU/dag	4 mndr	↔
<b>Witham</b>	2010	48† 41•	45	76† 59•	53	61	†200000 IU •100000 IU (én dose)	16 uker	↔
<b>Parekh</b>	2010	37,1	41,6	103,6	44,8	28	300000 IU (én dose)	4 uker	↔

Tabell 2 Oversikt over tidligere intervensjonsstudier og effekt av D-vitamin på HbA<sub>1c</sub>. ↔: nøytral (39-43).

DIVINE-studien (**D**iabetes **I**ntervensjonsstudie med **V**itamin **D** til pasienter av sub-**I**ndisk og **N**ordisk **E**tnisitet) er en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert studie, med intervensjon med høydose D-vitamin (400-600 000 I.E.). Innlemmet i studien er både nordiske og sørasiatiske pasienter bosatt i Oslo-området, med type 2-diabetes og moderat til alvorlig D-vitaminmangel. Som nevnt er prevalensen av type 2-diabetes spesielt høy blant

innvandrere fra Sør-Asia, og i den samme pasientgruppen er D-vitaminmangel svært utbredt. Disse utgjør altså en stor og viktig gruppe med diabetespasienter, og var derfor sentrale å ha med i DIVINE.

## 2 Aktuell problemstilling

Hensikten med denne oppgaven er å gi svar på følgende spørsmål, med utgangspunkt i data fra DIVINE-studien: Vil intervensjon med høydose D-vitamin bedre HbA<sub>1c</sub> blant individer med kjent type 2-diabetes og samtidig D-vitaminmangel? Er det noen forskjell i blodsukkerkontroll og effekt av D-vitaminintervensjon på HbA<sub>1c</sub> mellom etnisk nordiske og innvandrere fra Sør-Asia?

## 3 Metode

DIVINE-studien er en forskerinitiert, randomisert, kontrollert studie (RCT) med intervensjon med høydose D-vitamin til pasienter med type 2-diabetes og lavt D-vitamin. Pasientinkludering og -oppfølging har foregått på Diabetesforskningslaboratoriet, Hormonlaboratoriet/ Endokrinologisk avdeling ved Oslo universitetssykehus (OUS) i perioden 2009-2012.

### Etikk

Studien er godkjent av Regional etisk komité Helse Sørøst og er gjennomført i tråd med Helsinkideklarasjonen og GCP-retningslinjer. Studien er registrert i US National Library of Medicine Clinical Trials registry med nummer NCT 00992797. Alle deltakerne har gitt frivillig og informert skriftlig samtykke etter muntlig og skriftlig informasjon om studien fra kvalifisert medisinsk personell.

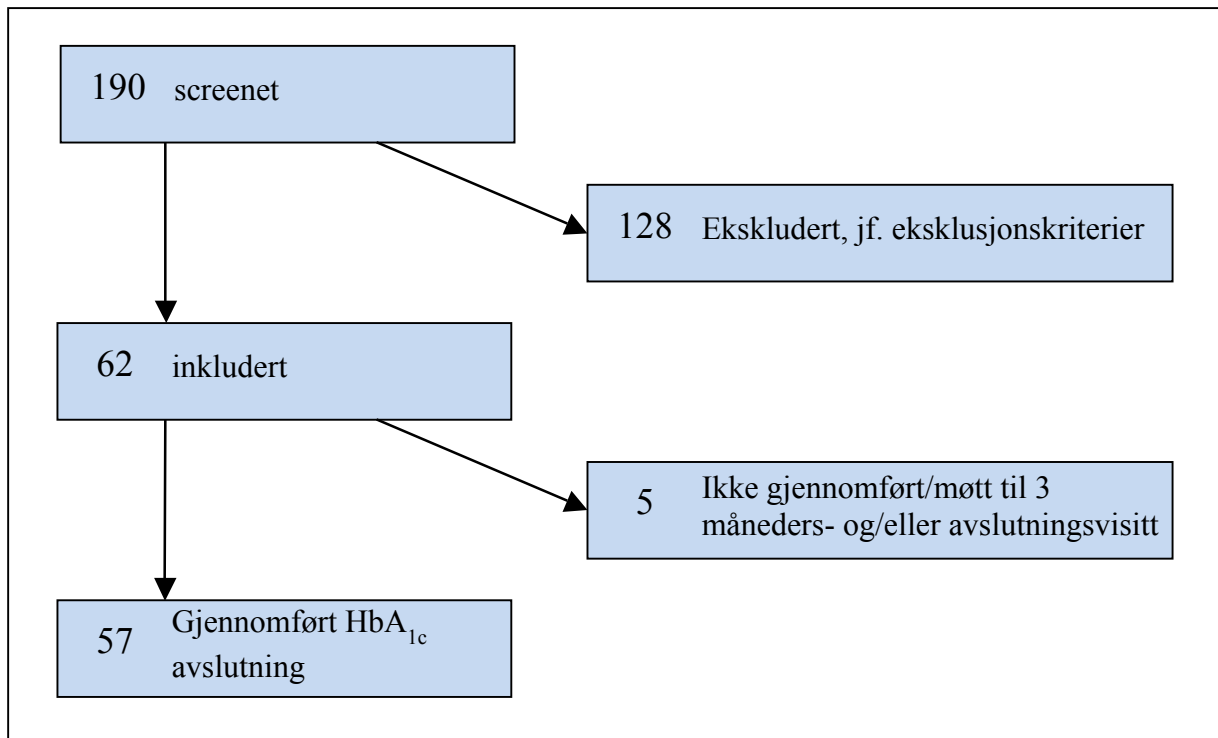
### Populasjon

Rekruttering av pasienter til studien har foregått fra diabetespoliklinikkene ved OUS Ullevål, OUS Rikshospitalet og OUS Aker, samt hos enkelte fastleger. I tillegg ble det annonsert i lokal og nasjonal presse og hengt opp plakater i sykehusvestibylene og på enkelte apoteker. Av 190 screenede pasienter ble 62 pasienter med type 2-diabetes og moderat (s-25(OH)D 25-50 nmol/l) til alvorlig (s-25(OH)D < 25 nmol/l) D-vitaminmangel inkludert i studien. Alle pasientene var over 18 år og av enten nordisk eller sørasiatisk etnisitet. De hadde type 2-diabetes, regulert enten ved kosthold alene, perorale antidiabetika eller insulin. I en run-in periode på fire uker før studiestart ble all medikasjon stabilisert og alle startet med kalsium tilskudd 250 mg x2. Alle pasientene hadde en HbA<sub>1c</sub> < 11 %. Det ble sørget for at de kvinnelige pasientene i fertil alder brukte adekvat prevensjon, og de ble ved behov kontrollert for graviditet før og under studien.

Pasienter med systolisk blodtrykk  $\geq 160$  mmHg eller diastolisk blodtrykk  $\geq 90$  ble ikke inkludert i studien. Andre eksklusjonskriterier var: nyresykdom med GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, betydelig leversykdom (ASAT eller ALAT > 3 x øvre referansegrense), malign sykdom i løpet av de siste fem årene, hyperkalsemi, tidligere nyrestein, kronisk inflammatorisk sykdom i aktiv fase, bruk av systemiske kortikosteroider mer enn 2 uker i løpet av de siste 3



månedene, alkohol- eller narkotikamisbruk, BMI > 45 kg/m<sup>2</sup> eller fedmeoperert i løpet av de siste fem årene, anemi, psykisk sykdom og kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris eller slag) de siste 6 månedene. Gravide og ammende kvinner ble også ekskludert.



Figur 1 Flytskjema pasienter

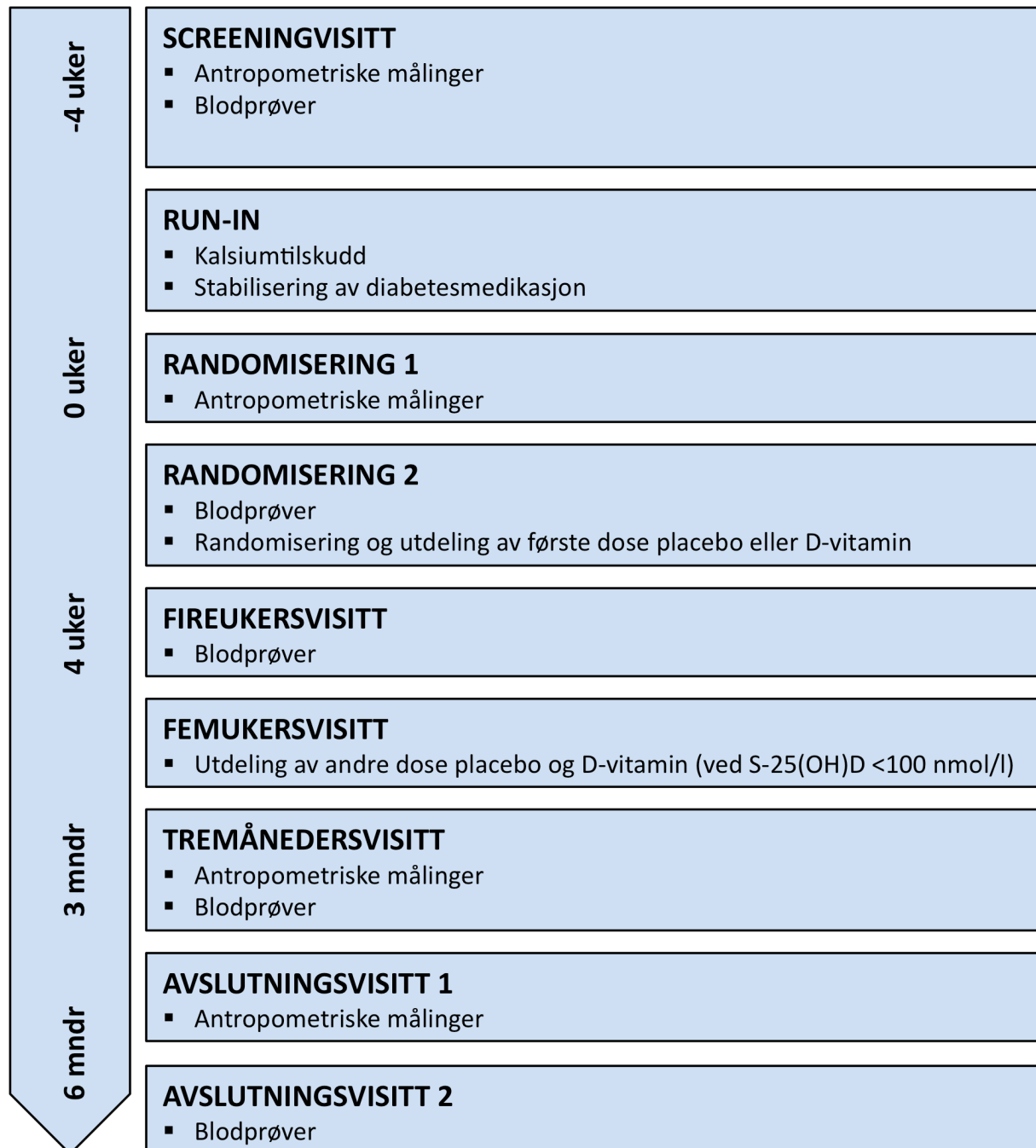
## Randomisering

Randomisering ble gjennomført som minimisering, ved bruk av MINIM, et dos-basert minimiseringsprogram (44). En person ved Hormonlaboratoriet, som ikke var involvert i andre pasientrelaterte aktiviteter, registrerte informasjon om etnisitet, D-vitaminstatus, BMI og HbA<sub>1c</sub> for den enkelte pasient. Programmet fordelte så pasienten til enten intervensjon med D-vitamin eller placebo. Ved sykdom hos denne personen var vikarer opplært, og som siste utvei var det tilrettelagt for nødrandomisering fra forseglede konvolutter.

## Visittene

Pasientene kom til totalt ni visitter i løpet av 7-8 måneder. På alle visittene ble det spurt om eventuelle uønskede hendelser og symptomer på hyperkalsemi. Det ble gjennom hele studieperioden sørget for at pasientene hadde nok kalsiumtilskudd. Graviditetstest ble utført

ved behov. Det ble tilstrebet at all medikasjon forble uendret gjennom hele studieperioden, men på hver visitt ble pasientenes medikamentliste gjennomgått og eventuelt oppdatert. Pasienten ble informert om å ikke endre spisevaner, treningsvaner eller øvrige daglige rutiner i studiens varighet.



Figur 2 Visittene

## Antropometriske målinger

Ved alle målingene møtte pasientene med tømt blære og var kun iført lette inneklær uten sko eller belte. Vekt ble målt til nærmeste 0,1 kg med loddkalibrert standard elektronisk vekt. Ved høydemåling ble det brukt standard veggmontert høydemåler, hvor pasienten stod oppreist uten sko, med hælene, setet og bakhodet inntil stativet. Målingen ble gjort til nærmeste 0,1 cm. BMI ble beregnet som vekt (kg)/(høyde(m))<sup>2</sup> og oppgitt med én desimal.

Midjemålet og hofteomkrets ble målt til nærmeste 0,1 cm med et ikke-elastisk målebånd (helst på bar hud), mens pasienten stod oppreist og avslappet med armene ned langs sidene og samlede føtter. Midjemålingen ble gjort på utpust midt mellom hoftekammen og nederste ribbein. Hofteomkretsen ble målt i nivå med trochanter major. Gjennomsnittene av to målinger ble notert i CRF.

## Laboratoriemålinger

Plasma glukose ble målt ved glukose oksidase-metoden ved bruk av Y.S.I. 2300 STAT (Yellow Springs Instruments Inc, Yellow Springs, OH). HbA<sub>1c</sub> ble målt ved HPLC (high performance liquid chromatography) med en Tosoh G7 (Tosoh Corp., Tokyo, Japan).

25(OH)D ble målt ved radioimmunoassay (RIA) fra DiaSorin (Stillwater, MN). Serumprøver til 25(OH)D ved baseline, 3 måneder og 6 måneder ble frosset og deretter analysert samlet, slik at alle tre prøvene fra samme pasient kjørt på samme kit. Alle målingene ble foretatt på Sentrallaboratoriet på Aker, Oslo Universitetssykehus.

## Statistiske metoder

Styrkeberegning ble gjort med utgangspunkt i DIVINE-studiens hovedendepunkt, som var insulinfølsomhet. En deltakelse på 30 pasienter i hver gruppe ble beregnet å gi en studiestyrke 80 % for å oppdage en forskjell på 1.0 mg/kg/min i gjennomsnittlig forandring fra baseline i insulinfølsomhet (målt i glukoseopptak ved euglykemisk clamp). I beregningene brukte man standardavvik 1,3, hentet fra tidligere studier med pasienter med type 2-diabetes.

Studiestyrken ble beregnet med SamplePower 2.0 SPSS (SPSS Inc, Chicago, Ill).

Studiestyrken opprettholdes selv med 10 % frafall.

Dersom man ønsker å oppdage en forskjell i HbA<sub>1c</sub> på 0,5 % -poeng med en studiestyrke på 80 % og signifikansnivå 0,05 ville vi totalt trenge 253 pasienter, altså 127 i hver gruppe. Dette er beregnet med standardavvik 2,0 hentet fra baselinedata og ved hjelp av likning for utvalgsstørrelse (45).

Resultater i studien er angitt som gjennomsnitt ± SD eller median med kvartilavstand. Normalfordelingstester ble gjort i SPSS versjon 19 (SPSS Inc, Chicago, Ill). Deretter beregnet vi *p*-verdier ved hjelp av henholdsvis *t*-test (Excel) eller Mann-Whitney U-test (SPSS). Scatter plot og søylediagrammer har vi laget i Excel. ANCOVA-analyse ble utført i SPSS. En *p*-verdi < 0,05 ble ansett som signifikant. Det ble gjort en multippel regresjonsanalyse i SPSS, hvor det ble sikret at residualene var normalfordelt og var mindre enn 3 standardavvik fra regresjonslinjen. Det ble også sjekket at det ikke var høy korrelasjon mellom variablene, og om variablene var singulære.

## 4 Resultater

### Baselinepopulasjon

Tabell 3 beskriver populasjonen ved baseline. Vi ser at det i studien er en viss overvekt av mannlige deltagere. Median HbA<sub>1c</sub> ved baseline er over det anbefalte nivået på <7 %, men innenfor studiens inklusjonskriterier på <11 %. Populasjonen har median s-25(OH)D på 40 nmol/liter, hvilket kan tyde på at de fleste har en moderat D-vitaminmangel. Det er 43 deltakere med nordisk etnisitet og 19 med sørasiatisk etnisitet.

	Alle (n=62)	Placebo (n=29)	D-vitamin (n=33)	p-verdi	Nordisk (n=43)	Sørasiatisk (n=19)	p-verdi
Kjønn, % menn	59,7 %	65,5 %	54,5 %	0,386	65,1 %	47,4 %	0,210
Alder (år)*	55,7 ± 9,5	55,9 ± 10	55,5 ± 9,2	0,857	58,3 ± 8,3	49,7 ± 9,4	<b>0,002</b>
s-vitamin 25(OH)D (nmol/l)†	40 (21,4)	41 (13,0)	39 (12,0)	0,712	42 (8,5)	36 (11,5)	<b>0,018</b>
HbA <sub>1c</sub> (%)†	7,6 (4,5)	7,6 (2,6)	7,3 (2,1)	0,447	7,2 (1,7)	8,1 (2,2)	<b>0,021</b>
Alder diabetesdebut (år)*	46,1 ± 10,2	48,4 ± 11,2	44,2 ± 8,9	0,108	48,7 ± 9,1	40,4 ± 10,4	<b>0,005</b>
År med diabetes*	9,5 ± 6,5	7,5 ± 5,9	11,3 ± 6,6	<b>0,020</b>	9,6 ± 7	9,3 ± 5,4	0,849
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	32,1 ± 5,3	31,2 ± 5,2	32,8 ± 5,3	0,231	33,4 ± 5	29,1 ± 4,8	<b>0,003</b>
Vekt (kg)†	91,7 (46,7)	90,2 (18,4)	93,2 (21,1)	0,899	100,4 (14,4)	79,1 (12,2)	<b>&lt;0,001</b>
liv-hofteratio*	1,03 ± 0,08	1,04 ± 0,08	1,03 ± 0,08	0,818	1,05 ± 0,08	1,01 ± 0,09	0,131

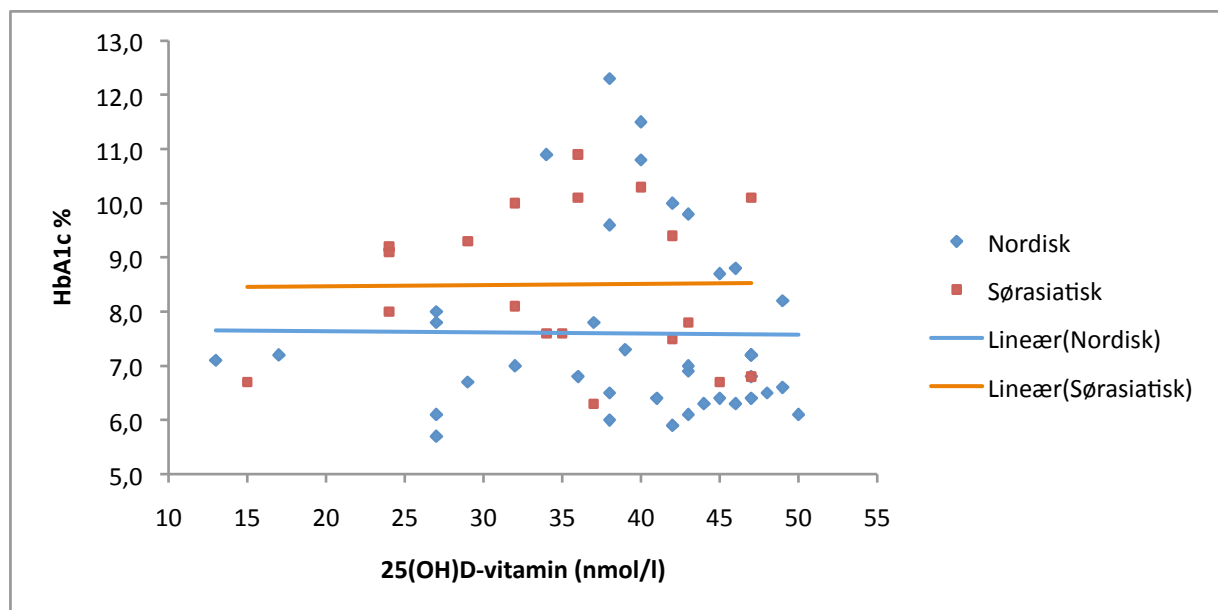
Tabell 3 \*Gjennomsnitt ± SD, med t-test. † Median (kvartilavstand), med Mann-Whitney U-test.

Vi ser at det er signifikant forskjell i diabetesvarighet mellom placebo- og D-vitamingruppen, dette er uheldig, men helt tilfeldig da gruppene ble randomisert. Mellom de etniske gruppene er en signifikant forskjell når det gjelder gjennomsnittlig alder. Imidlertid er det ikke signifikant forskjell i diabetesvarighet, dette stemmer godt overens med at median alder ved diabetesdebut ligger 10 år lavere i den sørasiatiske gruppen, noe som også er funnet i andre studier (46). BMI er også signifikant forskjellig i de to gruppene, der vi ser at de sørasiatiske har en gjennomsnittlig BMI som tilsvarer overvekt (BMI 25-30), mens de nordiske har en gjennomsnittlig BMI som tilsvarer fedme (BMI >30). Liv-hofteratio er imidlertid et minst like viktig mål som BMI, fordi det bedre fremstiller nivået av abdominal fedme. Abdominal

fedme ser ut til å ha betydning for blant annet utvikling av diabetes type 2 (47). Det er ingen signifikant forskjell i liv-hofteratio mellom gruppene.

Ut fra tabellen kan vi også se at det er forskjeller i HbA<sub>1c</sub>-verdier og D-vitaminnivå mellom de etniske gruppene ved baseline. Imidlertid vil vi justere for baselineverdi av HbA<sub>1c</sub> når vi analyserer effekten av D-vitaminintervensjonen.

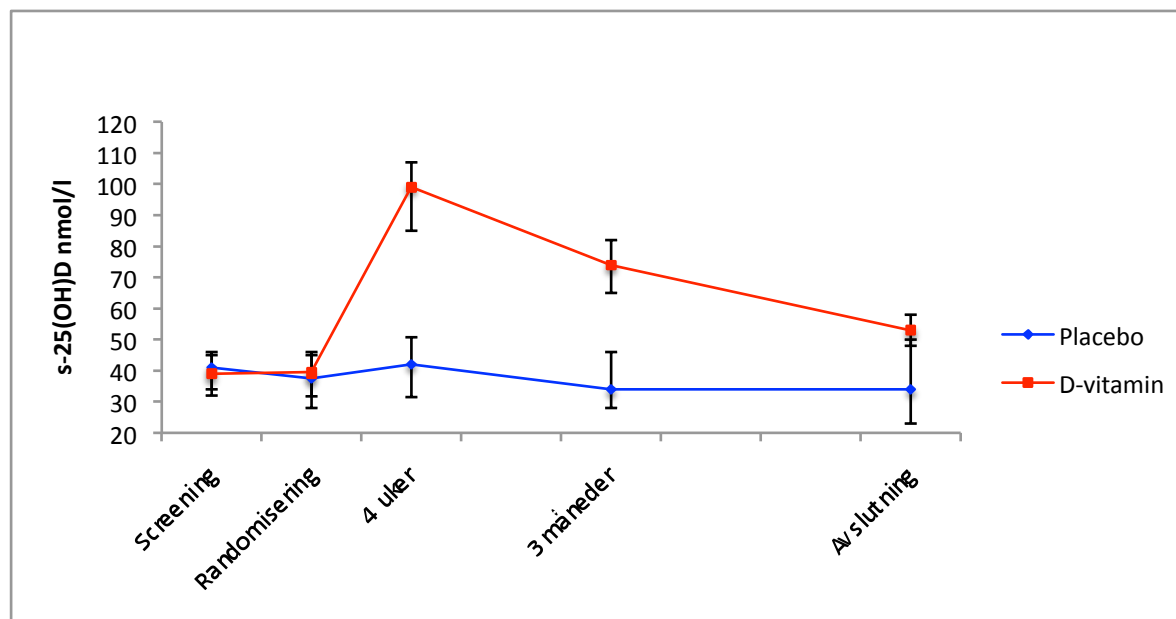
## D-vitamin og HbA<sub>1c</sub> ved baseline



Figur 3 Sammenhengen mellom D-vitaminnivå og HbA<sub>1c</sub> ved baseline i de to etniske gruppene.

Figur 3 fremstiller sammenhengen mellom s-25(OH)D og HbA<sub>1c</sub> hos begge de etniske gruppene. Regresjonslinjene i figuren viser hverken reduksjon eller økning i HbA<sub>1c</sub> ved økende nivåer av D-vitamin i serum i noen av gruppene. Vi kan også lese av figuren, som også inklusjonskriteriene for DIVINE tilsier, at alle pasientene har s-25(OH)D <50 nmol/l, og de aller fleste ligger i et smalt område mellom 25 og 50 nmol/l. I både tabell 2 og figur 3 ser vi at den sørasiatiske gruppen har høyere HbA<sub>1c</sub> ved baseline.

## Utvikling av s-25(OH)D i serum



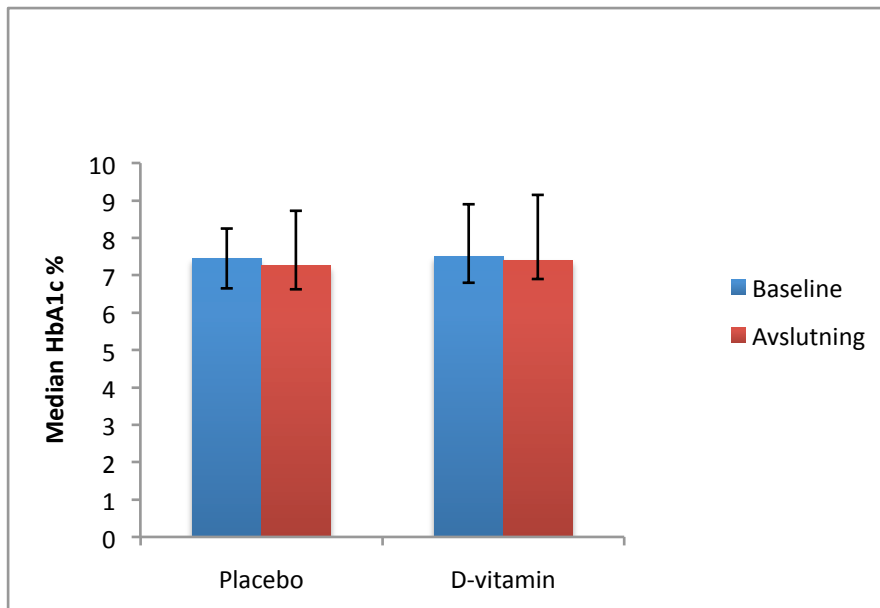
Figur 4 D-vitaminnivå i serum ved de ulike visittene, median med interkvartilrange.

Figur 4 viser at de to gruppene ligger tilnærmet likt i 25(OH)D på omkring 40 nmol/l frem til randomiseringstidspunktet. Deretter ser vi som forventet en markant økning i D-vitamingruppen til median 25(OH)D 99 nmol/l 4 uker etter at D-vitamin ble gitt. Etter 3 måneder er median serumnivå sunket til 74 nmol/l, og ved avslutning har den sunket ytterligere til 53 nmol/l, altså nesten tilbake til inklusjonskriteriet <50 nmol/l. Placebogruppen ligger relativt stabilt mellom 34 og 42 nmol/l under hele studieperioden. Det er altså en forskjell i median 25(OH)D ved avslutning, på 18 nmol/l, hvilket er statistisk signifikant, med  $p < 0,001$ .

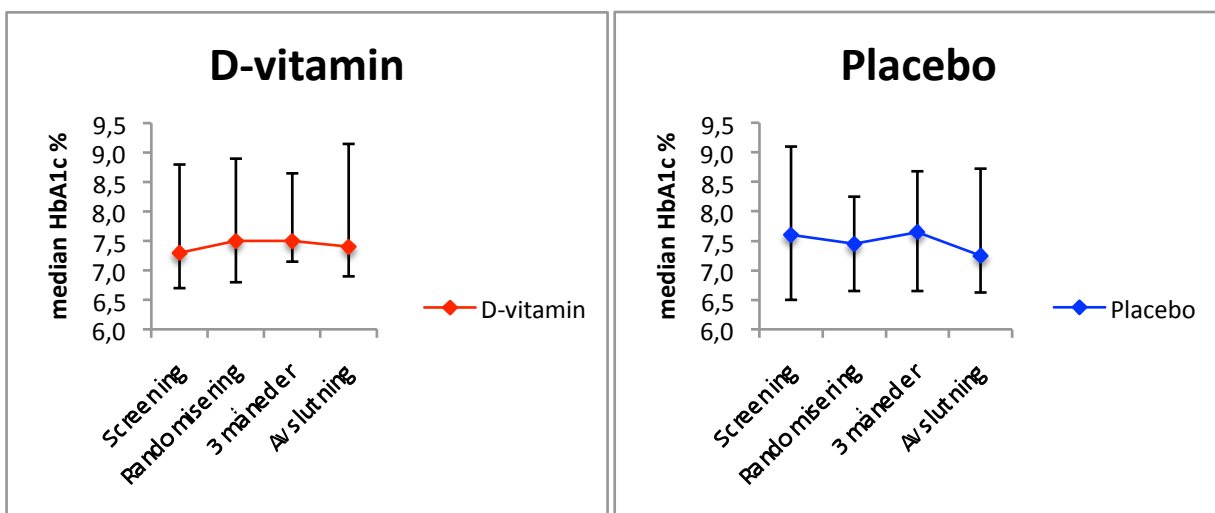
## Effekt av intervensjon på HbA<sub>1c</sub>

I figur 5 ser vi ingen signifikant endring i HbA<sub>1c</sub> fra baseline til studieslutt etter 6 måneder, verken i placebogruppen eller i D-vitamingruppen. I placebogruppen var median HbA<sub>1c</sub> 7,5 % ved baseline og 7,3 % ved avslutning. I D-vitamingruppen var median HbA<sub>1c</sub> 7,5 % ved baseline og 7,4 % ved avslutning. Verdiene for forskjell i endring var normalfordelte. Gjennomsnittlig forskjell i endring i placebogruppen var 0,215 og i D-vitamingruppen 0,261. *t*-test gav en gjennomsnittlig forskjell i endring på -0,046 [-0,430, 0,339] med en *p*-verdi på 0,812, hvilket viser oss at de små endringene vi ser ikke er signifikant forskjellig i de to gruppene. Imidlertid bør vi justere for eventuelle forskjeller i baseline HbA<sub>1c</sub>, fordi forventet

endring i HbA<sub>1c</sub> vil variere med nivået av HbA<sub>1c</sub> ved baseline. Vi gjorde derfor en ANCOVA-analyse av endring i HbA<sub>1c</sub> fra baseline til avslutning i både placebo og D-vitamingruppen med justering for baselineverdier av HbA<sub>1c</sub>. Vi fikk da justerte gjennomsnitt (SEM) for endring i HbA<sub>1c</sub> på 0,223 (0,149) i placebogruppen og 0,255 (0,136) i D-vitamingruppen, med en *p*-verdi på 0,873. R<sup>2</sup> var kun på 0,006, hvilket vil si at behandlingsgruppe og baseline HbA<sub>1c</sub> forklarer 0,6 % av variasjonen i endring i HbA<sub>1c</sub>.



Figur 5 Fremstilling av median HbA<sub>1c</sub> ved studiens start (baseline) og ved avslutningen i henholdsvis placebogruppen og D-vitamingruppen. Spredningen fremstilles som interkvartilrange.

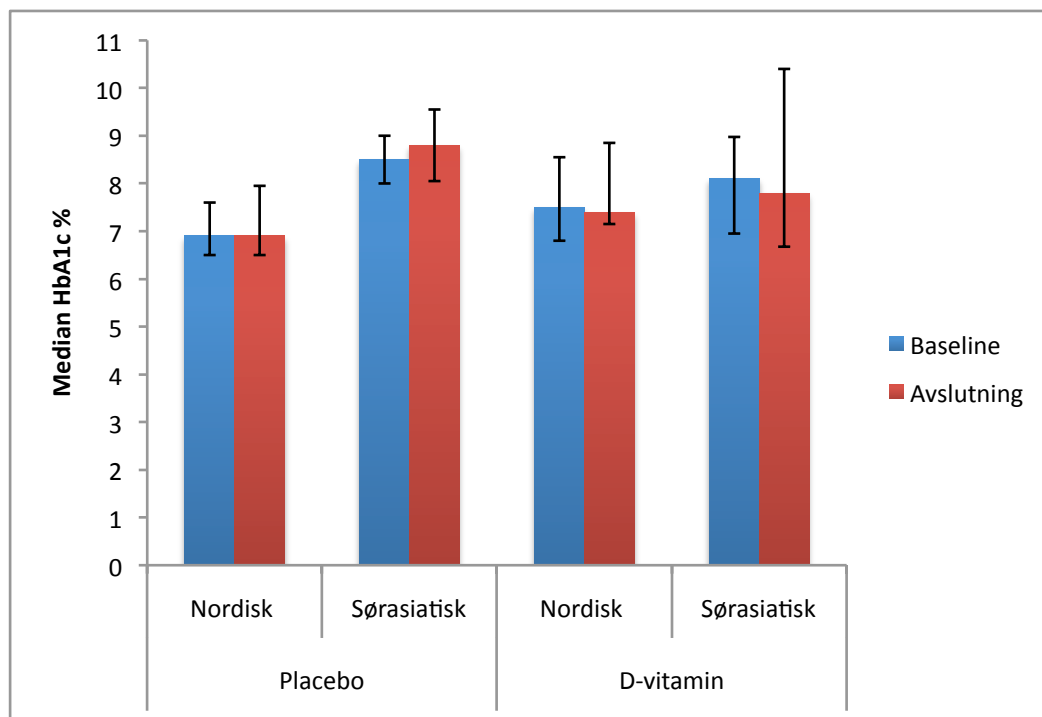


Figur 6 a) og b): Linjediagram som viser utviklingen i median HbA<sub>1c</sub>, med interkvartilrange.

HbA<sub>1c</sub> har ligget relativt stabilt gjennom studieperioden (figur 6 a) og b)).



## Endring i HbA<sub>1c</sub> i nordiske og sørasiatiske grupper



Figur 7 Endring i median HbA<sub>1c</sub> ved henholdsvis placebo og D-vitamin i nordiske og sørasiatiske grupper. Kvartilavstand viser spredningen.

I den nordiske placebogruppen ser vi at det ikke er noen endring i median HbA<sub>1c</sub> fra studiestart til studieslutt. Selv om den sørasiatiske placebogruppen har hatt en liten økning i median HbA<sub>1c</sub> på 0,30 mmol/l, er det ingen signifikant forskjell mellom endringen i de to etniske placebogruppene med en  $p$ -verdi på 0,643 (Mann-Whitney U-test).

I nordisk D-vitamingruppe har median HbA<sub>1c</sub> sunket med 0,10 mmol/l og i sørasiatisk D-vitamin har median HbA<sub>1c</sub> sunket med 0,30 mmol/l. Heller ikke dette er noen signifikant forskjell med en  $p$ -verdi på 0,651 (Mann-Whitney U-test).

En ANCOVA-analyse av endring i HbA<sub>1c</sub> justert for etnisitet samt utgangsverdier for HbA<sub>1c</sub> og hvorvidt det ble gitt placebo eller D-vitamin, er heller ikke signifikant ( $p$ -verdi 0,852), og gir oss en  $R^2$  på 0,014, hvilket vil si at disse faktorene kun forklarer 1,4 % av variasjonen.

Figuren viser også at det er forskjell mellom median HbA<sub>1c</sub> i de to etniske gruppene randomisert til placebo ved baseline. Mann-Whitney U-test bekrefter denne forskjellen med en  $p$ -verdi på 0,001. Hos de etniske gruppene randomisert til D-vitamin ved baseline er det derimot ingen forskjell mellom median HbA<sub>1c</sub> med en  $p$ -verdi på 0,583 (Mann-Whitney U-test).

I tidligere studier har BMI vist seg å være en viktig confounder for D-vitaminets eventuelle effekt på glykemisk kontroll (38). Det ble derfor utført multippel regresjonsanalyse hvor de tre variablene BMI, livvidde og liv-hofteratio hver for seg ble analysert med behandlingsgruppe og etnisitet. BMI viste seg å være en signifikant prediktor til endring i HbA<sub>1c</sub> (*p*-verdi 0,045), men analysen viste at dette var uavhengig av etnisitet (*p*= 0,852) og behandlingsgruppe (*p*= 0,873), og modellen var ikke signifikant (*p*-verdi 0,194). Livvidde og liv-hofteratio hadde ingen signifikant sammenheng med variasjon i HbA<sub>1c</sub> (*p*-verdi henholdsvis 0,052 og 0,270).

## 5 Diskusjon

Data fra DIVINE-studien, som er en RCT med høydose D-vitaminintervensjon hos individer med type 2-diabetes og kjent D-vitaminmangel, viser at signifikant økning i serum D-vitaminnivå ikke gav noen signifikant endring i HbA<sub>1c</sub> sammenliknet med placebo. Heller ikke da vi sammenliknet nordisk og sørasiatisk etnisitet fant vi noen signifikante forskjeller i endringen av HbA<sub>1c</sub>.

Randomiserte kontrollerte studier er gullstandarden for forskning på effektmål. Studien ble korrekt utført i henhold til retningslinjer for RCT og med dobbelblinding. Det var klare inklusjons- og eksklusjonskriterier som var basert på objektive parametere. For å kunne måle effekt ved intervensjon er det viktig med en lang studieperiode, og i DIVINE-studien var studieperioden minst seks måneder per pasient.

HbA<sub>1c</sub> er en god metode for å overvåke blodsukkerkontroll over de siste tre månedene. Dette er et godt mål å vurdere i forskningssammenheng, fordi det er et objektivt mål. Under studieperioden var omstendighetene omkring HbA<sub>1c</sub>-målingene like, og ble utført på samme laboratorium. I løpet av studieperioden ble det også kontrollert at serumnivå av D-vitamin var tilstrekkelig høyt, jamfør figur nr. 4. Det ble også tilstrebet at pasientene ikke skulle ha endringer i livsstil, medikamenter, trening, kosthold etc.

25(OH)vitamin D ble målt ved standardiserte metoder, ved samme laboratorium hver gang. Serumprøver til 25(OH)D ved baseline, 3 måneder og 6 måneder ble frosset og deretter analysert samlet, slik at alle tre prøvene fra samme pasient ble kjørt på samme kit. Dette for å minimere analysevariasjonen. Etter beregning av studiestyrke fant vi at for å detektere en endring i HbA<sub>1c</sub> på 0,5 %-poeng hadde vi trengt 253 pasienter totalt i studien, altså 127 pasienter i hver gruppe. En endring på 0,5 % er imidlertid relativt liten. Dersom vi hadde ønsket å finne en signifikant endring på 1 % i HbA<sub>1c</sub>, hadde vi kun måttet inkludere 63 pasienter i studien, noe som samsvarer bedre med deltakelsen i DIVINE. Imidlertid er en endring på 1 % i HbA<sub>1c</sub> en kanskje urealistisk stor endring i denne sammenheng. Endringen i median HbA<sub>1c</sub> i D-vitamingruppa var 0,1 %, altså ikke signifikant. Vi ønsket i tillegg å sammenlikne endringen i HbA<sub>1c</sub> hos de to ulike etniske gruppene. Dermed ble tallmaterialet ved inndeling i subgruppene enda mindre, med enda større risiko for type II-feil.

Til tross for at det ble tilstrebet en jevn diabetesmedikasjon gjennom hele studieperioden, måtte noen av pasientene av ulike årsaker foreta justeringer. De fleste av disse justeringene var små endringer i dosene av hurtigvirkende insulin, hvilket er en nødvendighet ved denne typen medikasjon og bør ikke ha for stor betydning i denne sammenheng. Noen få pasienter endret langtidsvirkende antidiabetika, dette vil potensielt ha hatt en innvirkning på resultatene.

Selv om det ble tilstrebet stabilitet i livsstilsfaktorer som kosthold og fysisk aktivitet, vet man fra tidligere studier at en deltakelse i en studie i seg selv vil kunne påvirke leveste, hvilket også kan ha vært tilfelle i DIVINE (48). Det er derfor viktig å ha med en placebogruppe, som er behandlet likt som D-vitamingruppa på alle områder bortsett fra akkurat intervensjonen vi vil studere.

D-vitaminnivå i serum ble første gang kontrollert fire uker etter intervensjon. Dersom s-25(OH)D var  $<100$  nmol/l, ble det ved 5-ukerskontroll gitt en ny dose D-vitamin. Av figur 4 ser vi at median s-25(OH)D var 99 nmol/l ved 4-uker. Mange av pasientene lå like over grensen på 100 nmol/l, og fikk dermed ikke ny dose. S-25(OH)D ved studiens avslutning er D-vitamingruppen nesten nede i 50 nmol/l, så man kan diskutere om D-vitaminnivåene burde vært målt tettere for å sikre tilstrekkelig høy dose gjennom hele studieperioden. Likevel ser vi av figur 4 at det under hele studieperioden har vært betydelig høyere s-25(OH)D i D-vitamingruppen. Hvorvidt det har vært tilstrekkelig høyt over en lang nok periode, er allikevel usikkert.

Placebogruppen og D-vitamingruppen var sammenliknbare med tanke på median HbA<sub>1c</sub> ved baseline, jamfør tabell 3. Ved baseline så vi ingen tydelig reduksjon eller økning av HbA<sub>1c</sub> ved økende verdier av s-25(OH)D (figur 3), men figuren viser samtidig at serumnivåene av D-vitamin lå innenfor et smalt område mellom 25 og 50 nmol/l (D-vitaminmangel). Således kunne vi kanskje heller ikke forvente å se noen tydelig sammenheng mellom HbA<sub>1c</sub> og s-25(OH)D på det tidspunktet. Når det kommer til andre del av vår problemstilling, hvor vi ønsket å se om etnisitet hadde betydning for effekt av D-vitaminintervensjon på HbA<sub>1c</sub>, ser vi fra figur 8 at de to etnisitetene i placebogruppen ikke ligger likt i HbA<sub>1c</sub> ved baseline ( $p$ -verdi 0,001). I D-vitamingruppen er de to etnisitetene sammenliknbare, med en  $p$ -verdi på 0,583. Man kan derfor stille spørsmål ved om minimiseringsprosessen ikke har gått helt som planlagt og at kanskje mange av de ekstreme HbA<sub>1c</sub>-verdiene havnet i placebogruppen. Dermed blir det vanskeligere å besvare spørsmålet om etnisitet har betydning for effekt av D-

vitaminintervensjon på HbA<sub>1c</sub>, men justering for baselineforskjeller ved ANCOVA, viste ingen forskjell i resultatene. Forskning på området har antydnet at det finnes en sammenheng mellom lave nivåer av D-vitamin i blod og forekomsten av type 2-diabetes (29, 36). Det er allikevel ikke påvist noen sikker effekt av D-vitaminintervensjon på glykemisk kontroll, både fordi en del av studiene har vært retrospektive observasjonsstudier og de randomiserte kontrollerte studiene som er utført hittil har vært små (36). I flere av de utførte randomiserte kontrollerte studiene har D-vitaminintervensjonen vært gitt i store, men uregelmessige doser uten kontroll av serum D-vitaminnivå (36). Dessverre viser det seg at DIVINE også har for lite tallmateriale til å trekke sikre konklusjoner om D-vitamins effekt på HbA<sub>1c</sub>, men det er positivt at serumnivå av D-vitamin er kontrollert i løpet av studieperioden.

Dataene fra DIVINE tyder ikke på at høydose D-vitaminintervensjon har betydning for HbA<sub>1c</sub> hos individer med kjent type 2-diabetes og D-vitaminmangel. Vi har heller ikke klart å finne at etnisitet har betydning for blodsukkerkontrollen ved D-vitaminintervensjon. Vi mener likevel at en sammenheng ennå ikke kan utelukkes. Vårt tallmateriale viste seg å være for lite, spesielt når vi også delte inn i etniske subgrupper, og det er usikkert hvorvidt det ble opprettholdt et tilstrekkelig serumnivå av D-vitamin i D-vitamingruppen gjennom studieperioden. Det ville vært interessant, og en nødvendighet for å kunne trekke tydeligere konklusjoner rundt effekten av høydose D-vitamin på blodsukkerkontroll, å gjennomføre en RCT som DIVINE med en betydelig større studiepopulasjon og en tettere kontroll av serum D-vitaminnivå.

# Litteraturliste

1. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005;365(9467):1333-46.
2. McCulloch DK, Robertson RP. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?source=search\\_result&search=diabetes+type+2&selectedTitle=15%7E150](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?source=search_result&search=diabetes+type+2&selectedTitle=15%7E150): Up to date; 2011 [cited 2012 31.01].
3. World Health Organization, Media Centre. Diabetes, Fact Sheets <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>: WHO; 2011 [cited 2012 31.01].
4. IDF Diabetes Atlas Update 2012 [www.idf.org](http://www.idf.org): International Diabetes Federation; 2012 [cited 2013 27.08.13]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.
5. Kumar P, Clark ML. *Kumar and Clark's Clinical Medicine*. 7th ed. Saunders Ltd.: Elsevier; 2009. 1360 p.
6. Claudi T, Vaaler S, Cooper J. Type 2 diabetes, Arv <http://legehandboka.no/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/type-2-diabetes-1174.html>: Norsk elektronisk legehåndbok; 2011.
7. Barnett AH, Dixon AN, Bellary S, Hanif MW, O'hare JP, Raymond NT, et al. Type 2 diabetes and cardiovascular risk in the UK south Asian community. *Diabetologia*. 2006;49(10):2234-46.
8. Claudi T, Vaaler S, Cooper J. Type 2 diabetes, Forekomst, Prevalens <http://legehandboka.no/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/type-2-diabetes-1174.html>: Norsk elektronisk legehåndbok; 2011 [cited 2012 09.02].
9. Midthjell, K., *Folkehelse i endring*. HUNT forskningscenter: NTNU, 2011.
10. Folkehelseinstituttet. *Helsetilstanden i Norge: Diabetes* <http://www.fhi.no/artikler/?id=70814>: Folkehelseinstituttet; 2011 [cited 2012 31.01].
11. Jenum AK, Ødegaard AK, Ommundsen Y, Lorentzen C. MoRo "Mosjon på Romsås" - en intervensjon for å fremme fysisk aktivitet i en multietnisk befolkning i Oslo Øst. *Norges Idrettshøgskole* 2005. Available from: <http://www.fhi.no/dav/DC8780909C.pdf>.
12. Stene LC, Midthjell K, Jenum AK, Skeie S, Birkeland KI, Lund E, et al. [Prevalence of diabetes mellitus in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004;124(11):1511-4.

13. Claudi T, Vaaler S, Cooper J. Type 2 diabetes, Forekomst, Etnisitet <http://legehandboka.no/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/type-2-diabetes-1174.html>: Norsk elektronisk legenhåndbok; 2011 [cited 2012 09.02].
14. Semeraro F, Parrinello G, Cancarini A, Pasquini L, Zarra E, Cimino A, et al. Predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2011;25(5):292-7.
15. Massin P, Lange C, Tichet J, Vol S, Erginay A, Cailleau M, et al. Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels as predictors of retinopathy at 10 years: the French DESIR study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(2):188-95.
16. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
17. Syed IA. Glycated haemoglobin; past, present, and future are we ready for the change. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(4):383-8.
18. Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? *N Engl J Med*. 1984;310(6):384-5.
19. Lahnstein T, Julrud Berg T. HbA1c som diagnostikum for diabetes [helsedirektoratet.no](http://helsedirektoratet.no): Helsedirektoratet; 2012 [cited 2013 21.09.13]. Available from: <http://helsedirektoratet.no/Om/nyheter/Documents/blodproven-hba1c-som-diagnostikum-for-diabetes.pdf>.
20. Herman WH, Cohen RM. Racial and Ethnic Differences in the Relationship between HbA1c and Blood Glucose: Implications for the Diagnosis of Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012.
21. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
22. Wolffenbuttel BH, Herman WH, Gross JL, Dharmalingam M, Jiang HH, Hardin DS. Ethnic differences in glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2931-6.
23. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):419-46, table of contents.
24. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.

25. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr.* 2011;14(5):938-9.
26. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
27. Holvik K, Meyer HE, Haug E, Brunvand L. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in five immigrant groups living in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(1):57-63.
28. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerløv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care.* 2010;28(3):166-71.
29. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J.* 2010;86(1011):18-25; quiz 4.
30. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int.* 2001;12(11):931-5.
31. Jacobsen AT, Mosekilde L. [Vitamin D deficiency in ethnic minorities]. *Ugeskr Laeger.* 2005;167(1):33-4.
32. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006;29(3):650-6.
33. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1586-91.
34. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):963-8.
35. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004;229(11):1136-42.
36. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):1005-15.
37. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care.* 2008;31(4):701-7.



38. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njølstad I, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med*. 2010;27(10):1107-15.
39. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med*. 2008;25(3):320-5.
40. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr*. 2009;48(6):349-54.
41. Patel P, Poretsky L, Liao E. Lack of effect of subtherapeutic vitamin D treatment on glycemic and lipid parameters in Type 2 diabetes: A pilot prospective randomized trial. *J Diabetes*. 2010;2(1):36-40.
42. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2010;53(10):2112-9.
43. Parekh D, Sarathi V, Shivane VK, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Pilot study to evaluate the effect of short-term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2010;16(4):600-8.
44. Evans S, Day S, Royston P. MINIM [www.sghms.ac.uk/depts/phs/guide/randser.htm](http://www.sghms.ac.uk/depts/phs/guide/randser.htm): St. George's University of London; [cited 2009 September ]. Available from: [www.sghms.ac.uk/depts/phs/guide/randser.htm](http://www.sghms.ac.uk/depts/phs/guide/randser.htm).
45. Aalen OO, Frigessi A. *Statistiske metoder i medisin og helsefag*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2006. 335 s. p.
46. Tran AT, Diep LM, Cooper JG, Claudi T, Straand J, Birkeland K, et al. Quality of care for patients with type 2 diabetes in general practice according to patients' ethnic background: a cross-sectional study from Oslo, Norway. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:145.
47. Biggs ML, Mukamal KJ, Luchsinger JA, Ix JH, Carnethon MR, Newman AB, et al. Association between adiposity in midlife and older age and risk of diabetes in older adults. *JAMA*. 2010;303(24):2504-12.
48. Benestad HB, Laake P. *Forskningsmetode i medisin og biofag*: Gyldendal akademisk; 2004. 476 p.