

D-vitamin, sollys, kosthold og MS

Synne Langeland Brune



Prosjektoppgave i medisinstudiet

UNIVERSITETET I OSLO

07.03.2012

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory disorder of the brain and spinal cord in which lymphocytic infiltration leads to damage of myelin and axons. MS is believed to be caused by a complex interplay between environmental factors as well as different genetic factors. Studies have demonstrated that approximately 30 % of the total risk is due to genetics. This review discusses some of the environmental factors suspected to play a role in MS. Vitamin D and sun exposure reduce the risk of MS. A diet rich in fish could have a protective role. Studies have suggested links between animal fat consumption and MS incidence.

Innholdsfortegnelse

Abstract.....	2
Innholdsfortegnelse.....	3
Innledning.....	4
Metode.....	5
Resultater.....	6
Kort om MS.....	6
Risikofaktorer for MS.....	8
Genetiske faktorer.....	8
Miljøfaktorer.....	9
Fakta om D-vitamin.....	11
Sammenhenger mellom MS, sollys og D-vitamin.....	13
Sammenhenger mellom MS og kosthold.....	16
Diskusjon.....	18
MS, sollys og D-vitamin.....	19
MS og kosthold.....	22
Litteraturliste.....	23

Innledning

”As I sit and write, millions of bacteria are gnawing away my precious spinal cord, and if you put your ear to my back the sound of the gnawing I dare say could be heard” (Comston og Coles, 2008). Dette skrev en MS pasient som levde på slutten av 1800-tallet. Han hadde tydeligvis bestemte tanker om hvordan sykdommen virket inn på kroppen hans.

Jeg har vokst opp med en MS-syk mor og har i flere år vært svært interessert i sykdommen. Det var derfor lett å bestemme seg for tema til prosjektoppgaven på medisinstudiet i Oslo.

I denne oppgaven gir jeg en beskrivelse av enkelte miljømessige risikofaktorer for utvikling av MS, og drøfter spesielt følgende problemstillinger:

- a) Hva er sammenhengen mellom MS, sollys og D-vitamin?
- b) Er det noen sammenheng mellom kosthold og MS?

Metode

Oppgaven er gjennomført som en litteraturstudie basert på tilgjengelig litteratur om miljøfaktorer og MS funnet ved søk i PubMed, doktorgradsarbeidet til Øivind Fredrik Grytten Torkildsen ved universitetet i Bergen fra 2010, samt ulike lærebøker og anbefalinger fra helsedirektoratet.

Resultater

Kort om MS

MS er en kronisk, inflammatorisk sykdom i hjerne og ryggmarg hvor infiltrasjon av lymfocytter fører til skade på myelin og aksoner (Compston og Coles, 2008).

Forekomsten viser stor geografisk variasjon. I Norge, som er et høyrisikoområde for MS, er hyppigheten 5-8 per 100 000 per år (Myhr og Nyland, 2007), og forekomsten 170 per 100 000 (Smestad et al., 2008).

MS klassifiseres i to kategorier etter initialt forløp av sykdommen. Relapsing-remitting multippel sklerose (RRMS) er den vanligste formen og utgjør 80-90 % av tilfellene. Den karakteriseres ved akutt debut av symptomer som siden går helt eller delvis i remisjon. I tidens løp får pasienten flere atakker med varierende grad av remisjon, slik at pasientene får en økende grad av funksjonssvikt (Myhr og Nyland, 2007). Etterhvert utvikler omkring 65 % en sekundær progressiv MS, som kjennetegnes av at pasientene får en økende funksjonssvikt også mellom attackene. Primær progressiv multippel sklerose (PPMS) utgjør 10-20%, og hos disse er sykdommen progressiv allerede fra begynnelsen av.

Symptombildet ved MS er meget variert og sammensatt. Optikusnevritt er et av de vanligste debutsymptomene og forekommer hos 15-20 %, men kan også forekomme senere i sykdomsforløpet. Etter gjennomgått optikusnevritt er risikoen for å utvikle MS mellom 20 og 60 % (Myhr og Nyland, 2007). Avhengig av hvor i sentralnervesystemet lesjonene er vil symptomene variere. Lesjoner i pyramidebanen fører til svakhet i over- og underekstremiteter. Hjernestamme- og lillehjerneaffeksjon vil gi symptomer i form av diplopi, vertigo og ataxi. I tillegg er det vanlig med sensoriske og autonome symptomer, synsforstyrrelser, smerte og fatigue. Få av symptomene er spesifikke for sykdommen, men særlig karakteristiske er Lhermitte's symptom (elektrisk støtfornemmelse utover i armer og ned i ryggen ved fleksjon av nakken), og Uhthoff fenomen (forbigående forværring av symptomer når kroppstemperaturen øker, f.eks i forbindelse med trening eller opphold i badstue).

Sykdommen er uforutsigbar med tanke på utvikling og prognose (Grytten Torkildsen, 2010). MS pasienter har en økt risiko for infeksjoner, særlig fra hud, bryst og blære. Pasientene forventes å ha en gjennomsnittlig livslengde på 30 år fra sykdommens begynnelse, noe som medfører en reduksjon i forventet livslengde på 5-10 år. MS pasienter har økt risiko for både depresjon og selvmord. Noen studier viser at over 50 % av MS pasientene er deprimerte i løpet av livet.

Diagnosen stilles på bakgrunn av grundig gjennomgang med anamnese, klinisk neurologisk undersøkelse, MR og spinalvæskefunn. Prinsippet for å stille MS diagnosen er at sykdomsaktiviteten kan knyttes opp mot at demyelinisering har affisert mer enn en del av CNS og ved mer enn en anledning (Compston og Coles, 2008).

MS betraktes vanligvis som en inflammatorisk, demyeliniserende sykdom, og karakteriseres histopatologisk av områder med tap av myelin og aksonal skade (Grytten Torkildsen, 2010). Sykdommen kjennetegnes ved dannelsen av sklerotiske plakk som representerer sluttstadiet i en prosess som involverer inflammasjon, de- og remyelinisering, astrocytose, tap av oligodendrocytter og degenerering av neuroner og aksoner. Til tross for mange hypoteser gjenstår det å fullt ut å forstå i hvilken rekkefølge disse elementene bidrar i prosessen, og hvor viktig hvert enkelt av dem er. De immunologiske mekanismene som fører til sykdommen blir ikke fullt ut forstått, men man tror at sykdomsprosessen starter med at autoreaktive lymfocytter krysser blod-hjerne-barrieren (BBB). Defekter i reguleringsmekanismene resulterer i at lymfocytene som har krysset BBB setter igang en immunrespons i hjernen (Compston og Coles, 2008).

Det er ingen kurativ behandling av MS, men pasienten bør få grundig informasjon og rådgivning om sykdommen. Kortikosteroider benyttes ved atakker, og immunmodulerende behandling startes ved gjentatte atakker. I tillegg er det viktig med aktiv symptombehandling (Myhr og Nyland, 2007).

Risikofaktorer for MS

Årsaken til MS er ukjent, men genetiske og miljømessige risikofaktorer spiller en rolle i årsakssammenhengen (Lauer, 2010). En vanlig oppfatning i dag er at MS utvikles hos genetisk disponerte individer som en uvanlig reaksjon etter en vanlig miljøeksponering. (Myhr og Nyland, 2007).

Genetiske faktorer

Selv om MS ikke er å betrakte som en genetisk sykdom, er genetisk sårbarhet et viktig element for utvikling av sykdommen (Grytten Torkildsen, 2010). Allerede på 1800- tallet ble det beskrevet opphopning av MS i familier som kunne tyde på at sykdommen var arvelig. En rekke studier har bekreftet at ca 20 % av MS-pasientene har en eller flere familiemedlemmer med samme sykdom. Den sterkeste risikofaktoren for MS er en positiv familiehistorie (Ascherio og Munger, 2008). Risikoen for at et barn av eller søsken til en MS-pasient skal utvikle sykdommen er henholdsvis 2 og 5 % (Myhr og Nyland, 2007). Den generelle risikoen i den nordeuropeiske, hvite befolkningen er 0,3%. Tvillingstudier har vist at en enegget tvilling av en MS pasient har 25 % risiko for å utvikle sykdommen, mens en toegget tvilling har 2-5 % risiko (Coles, 2009). Detaljerte studier av opphopning av MS innen familier, inklusive risiko for utvikling av MS blant halv søsken og adopterte barn, viser at forekomsten av MS i en og samme familie skyldes felles gener mer enn felles oppvekstmiljø (Dyment et al., 2004). Genetiske faktorer spiller utvilsomt en rolle, og tvillingstudier har vist at 30 prosent av den totale risikoen for å få MS skyldes genetikk (Kantarci, 2008, Ramagopalan, 2008, Oksenberg, 2008, Kuusisto 2008).

Genetisk forskning er av stor verdi innen MS forskning. Dette fordi det med all sannsynlighet er interaksjonen med en eller flere genetiske faktorer som bestemmer risikoen for sykdom. I tillegg vil man med genetisk forskning kunne plukke ut særskilte undergrupper blant MS pasienter som kan ha glede av spesielle terapiformer. (Lauer, 2010).

Miljøfaktorer

Selv om genetisk disposisjon forklarer opphopning av MS innen familier, kan det ikke forklare den geografiske variasjonen i MS forekomst og endringen i risiko man ser ved migrasjon, noe som tyder på at miljørelaterte faktorer er av større og avgjørende betydning for sykdomsutviklingen.

Miljøfaktorenes betydning bygger hovedsakelig på den geografiske utbredelsen av MS, og endringer i sykdomsrisiko blant migranter. MS er en relativt vanlig sykdom i mesteparten av Europa, USA, Canada, New Zealand og sørlige deler av Australia, men sjelden i Asia, tropene og subtropene (Asherio og Munger, 2008).

Migrasjonsstudier har vist endringer i MS forekomst ved migrasjon fra ulike land til Israel (Alter et al., 1978 og Alter et al., 1966), fra Storbritannia til Sør Afrika (Dean et al., 1971) og Australia (Hammond et al., 2000), og fra områder av USA til andre områder av USA (Kurtzke et al., 1985). Særlig studiene fra USA er svært overbevisende fordi de blant annet baserer seg på et stort antall MS-tilfeller. I alle disse studiene ligger MS insidensen hos migrantene mellom den de opprinnelig hadde i sitt hjemland og insidensen i det landet de flyttet til. Ved migrasjon allerede i barndommen ligger insidensen nærmest det landet de flyttet til.

Å tolke migrasjonsstudier er vanskelig, da migrantene sjelden er representative for landet de forlot, men ofte er yngre, friskere og har høyere sosioøkonomisk status enn de som ikke migrerte (Gale og Martyn, 1995).

En norsk studie fra 2006 studerte forskjeller i MS forekomst mellom ulike etniske grupper i Oslo. Oslo har som resten av Norge høy forekomst av MS. Siden tidlig på 1970-tallet har det vært betydelig migrasjon til Norge fra ikke-vestlige land, som for eksempel land i Midt-Østen, Asia og Afrika. Forekomsten av MS er middels hyppig i Midt-Østen, og lav i Asia og Afrika. De ikke-vestlige migrantene i studien kom til Norge rundt 20 års alder. Studien viste at MS forekomsten blant etnisk norske i Oslo var $170/10^5$, og henholdsvis $85/10^5$, $21/10^5$ og $20/10^5$ for migranter fra Midt-Østen, Asia og Afrika. Migrantene fra Midt-Østen hadde en markant høyere MS forekomst selv om de hadde oppholdt seg en kortere tid i Norge enn de andre ikke-vestlige pasientene. Dette kan tyde på at folk fra Midt-Østen har en

større genetisk disposisjon for MS. Forekomsten av MS blant migranter fra Midt-Østen er høyere i denne studien enn i undersøkelser fra deres opprinnelsesland, hvor forekomster mellom 23,8-35,5/10⁵ har blitt rapportert. Videre er forekomsten av MS lav i mesteparten av Asia, og er estimert til 1-5/10⁵. Den norske studien viser altså en tydelig økning i MS forekomst ved migrasjon til Norge. Dette kan tyde på at miljøfaktorer kan påvirke sykdomsutviklingen også hos voksne siden de ikke-vestlige migrantene var i 20 års alderen da de kom til Norge (Smestad et al., 2008).

I nesten alle befolkningsgrupper rammes kvinner oftere enn menn av MS (Ascherio og Munger, 2008). Kvinne:menn-ratioen blant etnisk norske er rapportert å være 2,2, blant folk fra Midt-Østen 1,8 og blant folk fra Asia og Afrika nær 1 (Smestad et al., 2008). Dette kan tyde på at kvinner i større grad enn menn utsettes for bestemte miljømessige risikofaktorer (Ascherio og Munger, 2008).

I løpet av de siste 20 årene har MS blitt hyppigere også i genetisk resistente populasjoner som for eksempel blant samene. Økningen i forekomst over en relativt kort tidsperiode tyder på at miljøfaktorer, som for eksempel livsstilsendringer, her spiller inn (Pugliatti et al., 2008).

I forskningen er det fremmet en rekke miljømessige risikofaktorer som kan spille en rolle for utviklingen av MS. Særlig er soleksponering, vitamin D, kosthold, røyking og infeksjon med EBV veldokumenterte (Grytten Torkildsen, 2010). Jeg vil i oppgaven fokusere på sollysets, vitamin D's og kostholdets betydning for MS.

Fakta om D-vitamin

Vitamin D er et fettløselig vitamin som dannes i huden fra et av forstadiene til kolesterol når den utsettes for sollys, eller som tilføres mennesket via kosten. Fet fisk, eggeplommer og kantareller er de eneste matvarene som naturlig inneholder en betydelig mengde D-vitamin. Andre viktige kilder i kosten er D-vitaminberikede matvarer, torskelevertran, og vitaminsupplementer (Pugliatti et al., 2008).

D-vitamin fraktes med blodet til leveren bundet til vitamin D-bindende protein der det omdannes til 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). 25(OH)D er et godt mål på D-vitaminstatusen i kroppen. Dette omdannes videre i nyrene til den biologisk aktive formen 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) som binder seg til reseptorer i cellekjernen (VDR) og styrer gentranskripsjonen (Mat og medisin, 2007).

Sollyset er viktigere enn kosten for at vi skal få dekket vitamin D-behovet. Kostholdet bidrar til mindre enn fem prosent av det sirkulerende nivået av 25(OH)D (van der Mei et al., 2010). I USA er gjennomsnittlig inntak av D-vitamin i kosten 400 IE per dag. En dag med soleksponering av hele kroppen tilsvarer en D-vitamin dose på 10000-25000 IE (Myhr, 2009). Når soleksponeringen blir for liten, for eksempel i nordlige deler av verden hvor det ikke er UV stråling mellom november og april, blir kostholdet en viktig kilde for å unngå D-vitaminmangel (Grytten Torkildsen, 2007).

Vitamin D, enten det er dannet i huden eller det er tilført via kosten, kan lagres i kroppen, særlig i fettvev, og vil virke som et depot i mørke vintermånedene. Etter en solrik sommer vil vitamin D-status være klart bedre enn etter en dårlig sommer (Myhr, 2009). D-vitaminstatus er ikke tilfredstillende hos en stor del av befolkningen i nordlige områder av Skandinavia etter en regnfull sommer. Britiske studier viser at barn som er regelmessig ute i sola i sommerhalvåret, har akseptabel D-vitamin status resten av året (Nordic Nutrition Recommendations 2004). Ved sterk solbestråling dannes flere biprodukter samtidig som en del av det dannede vitamin D nedbrytes. Dette kan være årsaken til at man ikke blir vitamin D forgiftet i forbindelse med soling. Enzymet som omdanner D-vitaminet i leveren har høy kapasitet, og ved stor tilførsel av D-vitamin i kosten kan dosen bli toksisk, og føre til

hyperkalsemi med blant annet risiko for nyrestein, nefrokalsinose og nyresvikt (Mat og medisin, 2007).

Bortsett fra soleksponering og kosthold påvirkes D-vitaminstatus av blant annet alder, hudfarge og kjønn. Hos eldre dannes det mindre D-vitamin i huden ved soleksponering, da evnen til å danne D-vitamin i huden blir redusert med alderen. Hudens pigmentering spiller en rolle for hvor mye vitamin D som dannes i huden, idet man har funnet lavere vitamin D-dannelse hos fargede enn hos hvite under ellers like forhold. Menn har ofte høyere D-vitaminstatus enn kvinner, og får ved inntak av samme dose D-vitamin en høyere serumkonsentrasjon av 25(OH)D enn kvinner (Myhr, 2009).

1,25(OH)₂D, som altså er den biologisk aktive formen av D-vitamin, bidrar til normal konsentrasjon av kalsium og fosfat i blodet ved å virke inn på beinvev, nyre og tarm. Den øker oppsugningen av kalsium og fosfat i tarmen, stimulerer frisetting av kalsium fra bein, samt øker reabsorpsjonen av kalsium i nyrene, og er således nødvendig for normal mineralisering av skjelettet.

Den biologiske effekten av 1,25(OH)₂D er hovedsakelig mediert ved hjelp av vitamin D reseptor (VDR), som finnes i en rekke celletyper og som foruten å regulere kalsium- og fosfatkonsentrasjonen i blodet kan innvirke på kreft, autoimmune sykdommer, infeksjoner og muskelstyrke (Mat og medisin, 2007). VDR finnes på flere celletyper i CNS, i tillegg til på immunceller som monocytter, antigenpresenterende celler og aktiverte lymfocytter. Aktivering av VDR induserer endringer i transkripsjon, proliferasjon og differensiering av immunceller. 1,25(OH)₂D induserer reseptormedierte antiinflammatoriske prosesser ved å redusere ekspresjonen av MHC-klasse II, overflate kostimulerende molekyler og proinflammatoriske cytokiner i monocytter/ antigenpresenterende celler. Det hemmer også proliferasjon av T-lymfocytter, reduserer ekspresjonen av proinflammatoriske cytokiner og induserer apoptose av aktiverte T lymfocytter. Proliferasjon av B lymfocytter hemmes også av 1,25(OH)₂D, med påfølgende reduksjon i immunoglobulinproduksjon og induksjon av apoptose (Myhr, 2009).

Hva som anses som normal konsentrasjon av D-vitamin i blodet er omdiskutert (Grytten Torkildsen, 2010). 25(OH)D er som sagt et godt mål på D-vitaminstatusen i kroppen, da serumnivået øker ved økt soleksponering eller økt inntak av D-vitamin i kosten (Ascherio og Munger, 2008). Det er allment akseptert at serumnivå av 25(OH)D under 20-25

nmol/L indikerer alvorlig mangel assosiert med rakitt, og 50 nmol/L er foreslått som nedre grense i normalområdet. Det virker som om et daglig inntak av D-vitamin på 1000 IE er nødvendig for å oppnå en konsentrasjon av 25(OH)D på 75 nmol/L hos minst halvparten av befolkningen. På den andre siden kan et meget høyt inntak av D-vitamin som tidligere nevnt være toksisk, men er veldig sjeldent ved et inntak på mindre enn 10000 IE per dag (Grytten Torkildsen, 2010).

Sammenhenger mellom MS, sollys og D-vitamin.

Det er godt kjent at forekomsten av MS er høyere jo lenger fra ekvator man kommer. Faktisk øker hyppigheten med 9,55% for hver breddegrad (Taylor et al., 2010). Forskere har antatt at dette har sammenheng med at antall soltimer faller med avstanden fra ekvator (van der Mei, Stankovich et al., 2011). Epidemiologiske data viser at det i land med lavere nivå av sollys er høyere forekomst av MS. I land som ligger nær ekvator er MS nærmest en ukjent sykdom, mens i land langt mot nord, som for eksempel i Skandinavia, er sykdommen relativt vanlig. (Jelinek og Hased, 2009) Australske data har vist at soleksponering korrelerer inverst med MS innsidens, faktisk enda mer enn dét soleksponering korrelerer med melanom (van der Mei et al., 2001). Høy soleksponering i barndommen og økt hudskade på grunn av kumulativ soleksponering ble i Australia assosiert med en lavere risiko for MS (van der Mei et al., 2003). Høy grad av utendørsaktivitet i barndom og pubertet har også vist reduksjon i MS risiko i nordlige områder av Norge (Kampman et al., 2007). Utendørsarbeide og bosetting i områder med mye sollys er assosiert med lavere mortalitet hos MS pasienter, noe som indikerer en beskyttende effekt av soleksponering (Freedman et al., 2000). En amerikansk studie av et enegget tvillingpar, der den ene hadde MS, viste lavere soleksponering hos den tvillingen som utviklet MS (Islam et al., 2007).

I Sveits fant man at MS forekomsten falt med økende høyde over havet, der solintensiteten er høyere. Særlig på grunn av disse funnene ble det allerede for 30 år siden antydnet en mulig sammenheng mellom MS og vitamin D (Ascherio og Munger, 2008).

Vitamin D er altså en av de mest attraktive kandidatene blant forskjellige miljøfaktorer som er foreslått å være involvert i utviklingen av MS. En studie av amerikanske militære viste at lave nivåer av 25(OH)D i puberteten kunne være assosiert med en økt risiko for å utvikle MS senere i livet. For den hvite befolkningen ble det estimert en reduksjon i MS innsidens på 41 % for hver økning i 25(OH)D på 50 nmol/L . De med 25(OH)D \geq 100 nmol/L , hadde en 51 % lavere risiko for å utvikle MS sammenliknet med de som hadde < 75 nmol/L (Munger et al., 2004). En annen studie av amerikanske sykepleiere viste at høyt inntak, > 400 IU/dag, av D vitamin i kosten gav høyere serumnivå av 25(OH)D. Dette gav en 40 % reduksjon i risiko for å utvikle MS senere i livet sammenliknet med dem som ikke hadde noe D vitamin inntak (Munger et al., 2006). Lav D-vitamin status, < 50 nmol/L, er rapportert hos 50 – 70 % av MS pasienter (Nieves et al., 1994, Mahon et al., 2003, Ozgocmen et al., 2005, Soilu-Hänninen et al., 2005). Serumnivå av D-vitamin målt om sommeren hos finske nydiagnostiserte MS pasienter, var signifikant lavere enn hos kontroller (Soilu-Hänninen et al., 2005). Generelt har MS-pasienter ofte D-vitaminmangel (Mei et al., 2011). Lavere D-vitaminnivå er rapportert ved relaps hos relapsing-remitting MS pasienter (Soilu-Hänninen et al., 2005 og Soilu-Hänninen et al., 2008), og høye D-vitaminnivåer er assosiert med lav relapseaktivitet (Smolders et al., 2008). Noen studier har vist at lavere D-vitaminstatus er korrelert til høyere grad av uførhet (van der Mei et al., 2007 og Smolders et al., 2008). Lave nivåer av D-vitamin har blitt sterkt assosiert med mer aggressiv MS , men inntil nylig har det vært få studier som har vist at D-vitamin kan redusere MS forverring.

10- 15 minutter sollys på mesteparten av kroppen på en dag med UV index 7 produserer 10000 IE med D-vitamin, og virker svært gunstig på immunsystemet (Munger et al., 2004). I en studie gav forskere D-vitamintilskudd til 12 MS pasienter over en periode på 28 uker i økende dose, fra 4000 IE per dag til 40 000 IE per dag (Kimball et al., 2007). Målte nivåer av 25(OH)D i blodet hos disse pasientene var meget høyt, mye høyere enn hva som tidligere har blitt regnet som toksisk, med gjennomsnittlig nivå rundt 400 nmol/l. Til tross for disse høye nivåene utviklet ingen av pasientene høy serum kalsium eller noen bivirkninger. Det er svært interessant å merke seg at antall nye MS lesjoner ble mer enn halvert over den korte perioden studien foregikk (Jelinek og Hased, 2009).

Hvorvidt soleksponering og D-vitamin også er viktig i fosterlivet har blitt vurdert i studier som omhandler når på året MS pasienter er født (van der Mei, Stankovich et al., 2011). Studier fra både den norlige og sørlige halvkule viser at mange MS pasienter er født om

våren, mens få er født om høsten, noe som støtter hypotesen om at miljøpåvirkning i fosterlivet og eller neonatalperioden påvirker risikoen for å utvikle MS senere i livet (Willer et al., 2005 og Staples et al., 2010). Det er mulig at risikofaktorer varierer gjennom årstidene og påvirker den normale utviklingen av CNS, immunsystemet eller begge. Mulige risikofaktorer er morens metabolske status, faktorer assosiert med barnets fødselsvekt og virusinfeksjoner (Pugliatti, 2008). Det gjenstår å bevise at 25(OH)D nivået hos moren under graviditet påvirker den nyfødtes risiko for å utvikle MS senere i livet. Nyfødtes D-vitaminlager er i alle fall avhengig av morens D-vitaminstatus. I løpet av de første 6 ukene faller barnets 25(OH)D-nivå raskt, og morsmelk inneholder ikke tilstrekkelig mengde D-vitamin til å dekke barnets behov selv om moren tar D-vitamintilskudd. Ved nordlige breddegrader, som i de nordiske landene, er vitamin D-tilskudd til barnet nødvendig for å dekke behovet, da solesponering i seg selv ikke er tilstrekkelig (Nordic nutrition recommendations 2004).

Det er antydnet at graviditet reduserer MS risiko og influerer på sykdomsprogresjon hos moren (Runmarker et al., 1995). Det er vel dokumentert at sykdomsaktiviteten hos MS pasienter synker under graviditet, særlig under tredje trimester, for så å øke igjen de tre første månedene post partum, før det stabiliserer seg slik det var før graviditeten (Confavreux et al., 1998). Blodnivået av 1,25(OH)₂D øker fysiologisk under graviditet og når en topp i løpet av tredje trimester, men avtar kraftig etter fødsel (Verhaeghe 1992). Det har derfor blitt foreslått at 1,25(OH)₂D nivået kan være assosiert med den kliniske remisjonen under graviditet, og økningen i relapserisiko post partum (Schwartz, 1993).

Studier av forsøksdyr der man induserte en MS liknende sykdom, kalt EAE, viste at tilførsel av 1,25(OH)₂D før EAE-induksjonen hos dyret fullstendig hindret symptomer på sykdom (Cantorna et al., 1996). En mildere sykdomsaktivitet og lengre overlevelse ble observert i de tilfellene der EAE ikke lot seg hindre. Sykdomsprogresjonen ble bremset og grad av uførhet redusert når 1,25(OH)₂D ble gitt til dyr med klinisk aktiv sykdom (Smolders et al., 2008), mens vitamin D-mangel aksellererte begynnelsen av EAE. 1,25(OH)₂ har også vist en beskyttende effekt mot type 1 diabetes og andre autoimmune sykdommer i dyremodeller. De underliggende mekanismene for disse effektene involverer trolig regulatoriske T-celler (Ascherio og Munger 2008).

Lav D-vitamin status reduserer som tidligere nevnt kalsiumabsorpsjon og kan føre til osteoporose. Osteoporose, lav bentetthet og brudd forekommer hyppig hos MS pasienter med

langvarig sykdom (Moen et al., 2011). Imidlertid, kan denne lave bentettheten også være en konsekvens av immobilitet, medisiner, tilbaketrekning fra sollys, feilernæring og muligens også MS sykdommen i seg selv (Cosman et al., 1998 og Marrie et al., 2009). Allerede tidlig i sykdomsforløpet kan man dessuten ofte finne lav bentetthet hos mange pasienter. Dette taler for at etiologien og patogenesen ved MS og osteoporose har mye til felles, og at lav D-vitamin status er en viktig risikofaktor for både MS og osteoporose. Det er derfor nødvendig å optimalisere benhelsen ved et tidlig stadium av MS (Moen et al., 2011).

Sammenhenger mellom MS og kosthold.

Populasjonsbaserte epidemiologiske studier antyder en rekke sammenhenger mellom kosthold og MS. For eksempel er det påvist en invers sammenheng mellom inntak av fisk og MS, og en mulig sammenheng mellom inntak av animalske produkter og MS (Lauer, 1994, Ghadirian P et al., 1998, Sepcic et al., 1993, Gustav et al., 1996). I 1950 årene ble det i Norge rapportert en sammenheng mellom diett og MS (breddegrad 58-71° nord). Denne viste at MS insidensen var lavere i kyststrøk nord i landet med mye fiskebasert kosthold, enn i innlandet lenger sør der kostholdet var mer landbruksbasert. Høyt inntak av vitamin D i kosten, særlig om vinteren, kompenserer hovedsakelig for årstidsvariasjonen i UV-stråling nord for polarsirkelen. Forbruk av fisk er omtrent dobbelt så høyt i Nord-Norge som i USA og i sentrale deler av Europa. I Nord-Norge ble forbruk av fisk tre eller flere ganger i uka assosiert med redusert MS risiko, og supplement med torskelevertran virket muligens beskyttende mot MS i perioder med lav soleksponering, målt som lite utendørsaktivitet i sommerhalvåret. Den økende insidensen av MS i Norge, og også blant samene, indikerer at en livsstilsendring i populasjonen må ha foregått mot mer innendørsaktivitet og et kosthold med mindre D-vitamininnhold (Pugliatti, 2008). Det er kjent at fisk har antiinflammatoriske effekter på en rekke tilstander, inklusive MS (Jelinek og Hasset, 2009). Det er nødvendig med ytterligere studier tatt i betraktning det enorme potensialet for forebygging og til og med behandling av MS (Lauer, 2010).

Andre studier har vist at økende mortalitet ved MS er knyttet til flere animalske produkter som særlig til kjøtt, men også til melk, smør og egg. Særlig har sammenhengen mellom kosthold og MS blitt studert av Swank et al. som observerte 144 MS pasienter over en 34 års periode (Swank et al., 1952). Disse holdt seg til Swank dietten som kjennetegnes av et kosthold fattig på mettet fett og fete meieriprodukter, økt forbruk av fisk, og dessuten en daglig bruk av vegetabilsk olje og et daglig tilskudd av torskelevertran. De pasientene som holdt seg til dietten hadde en langsommere utvikling av uførhet og lavere dødelighet enn pasientene som ikke holdt seg til dietten. Dessuten falt relapse raten fra en relapse per år ved oppstart av dietten, til 0,1 relapse per år etter fem år på diett (Schwarz og Leweling, 2005).

Økologiske studier fra forskjellige deler av verden har vist at kjøtt og bearbeidede kjøttvarer som røkt kjøtt, og kjøttvarer med nitritt, er mulige risikofaktorer for MS, særlig ved inntak i ung alder. I røkt og konservert kjøtt er det nitrofenoler som er vist å fungere som nøkkelantigener for en påfølgende utviklingen av autoimmunitet.

I områder av Sveits og Frankrike fant man at forekomsten av MS var høyere i de områdene der befolkningen spiste mye røkt kjøtt sammenliknet med områder der de spiste lite røkt kjøtt, men heller tørket kjøtt. I nordlige områder av Norge, Sverige og Finland, der det er vanligere med tørket enn røkt kjøtt, ser man at MS forekomsten er lavere. Ser man på europeiske/amerikanske jøder, der røyking er en vanlig metode for konservering av kjøtt, finner man at forekomsten av MS er høyere enn blant afrikanske/asiatiske jøder der tørking av kjøtt er en vanligere konserveringsform (Lauer, 2010).

Diskusjon

Det er sterke bevis som taler for at miljøfaktorer influerer på MS risiko. Studiene man har benyttet for å avdekke disse miljøfaktorene har en rekke svakheter, og det er derfor i fremtiden nødvendig å benytte seg av bedre studiedesign (Pugliatti, 2008). De fleste studiene på MS og miljø i dag er kasus-kontroll-studier hvor man undersøker folk som allerede har fått sykdommen og en gruppe med friske, for å se om de syke er blitt utsatt for eksponeringer som de friske ikke har blitt utsatt for. Et av problemene med kasus-kontroll-studier er faren for å måle noe som i virkeligheten er en erindringsfeil, da syke mennesker ofte husker bedre det som har hendt med dem enn friske folk. De syke har ofte grublet mye, mens kontrollene husker mindre, og på denne måten oppstår recall bias. Et annet problem med kasus-kontroll-studiene er interviewer bias, der forskeren skaper en skjev påvirkning ved å undersøke kasusene grundigere enn kontrollene. Disse skjevhetene kan minskes hvis både deltakerne i studien og forskeren blindes med tanke på undersøkelsens hovedhypotese. Man ville gjerne hatt kohortstudier, hvor man følger en gruppe friske mennesker over tid, for å se hvem av dem som blir syke, og hvilke miljøeksponeringer disse har blitt utsatt for. Et av problemene med kohortstudier er at eksponerte og ikke-eksponerte personer kan ha hatt forskjellig risiko i utgangspunktet, og forskeren må derfor måle og justere for alle andre faktorer enn eksponeringen (Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag, 2007). Data fra Kohort studier har styrket bevisene for enkelte miljøfaktorer som tidligere er funnet ved kasus-kontroll studier, noe som gjør kasus-kontroll-studiene mer troverdige. Det er nødvendig med store kasus-kontroll-studier av homogene befolkningsgrupper i veldefinerte geografiske områder, for å se nærmere på de allerede definerte miljøfaktorene, sammenhengen mellom dem, og sammenhengen mellom miljøfaktorene og genetiske faktorer. Et slikt studium er allerede under planlegging i Europa. Videre forskning bør også ta utgangspunkt i fullførte kohortstudier eller kohortstudier som fremdeles pågår (Pugliatti et al., 2008).

MS, sollys og D-vitamin

Det er nå betydelige epidemiologiske bevis for at lav UV- eksponering eller lav D-vitaminstatus er assosiert med en økt risiko for MS. Dette er vist både i kasus-kontroll-studier og i kohortstudier (van der Mei, Stankovich et al., 2011). En studie av monozygote tvillinger viste at høy solekspnering i barndommen gav lavere risiko for MS (Islam et al., 2007). Fordelen med denne studien var at den kontrollerte for alder, kjønn, breddegrad ved fødsel, hudfarge, sosioøkonomisk status, familiehistorie og genotype (van der Mei, Stankovich et al., 2011).

Det er stadig mer enighet om at vitamin D påvirker mottakeligheten for MS og sykdomsaktiviteten (Myhr, 2009). Epidemiologiske studier viser i sin helhet at D-vitamin beskytter mot MS. Den beskyttende effekten av sollys og D-vitamin ser ikke ut til å være begrenset til en spesiell periode av livet, men er viktig fra barndom til voksen alder. Noen studier har vist at påvirkning særlig i barndom og tidlig voksenalder er spesielt viktig, mens andre påpeker at kumulativ solekspnering og solekspnering også i voksenalder virker beskyttende (van der Mei, Stankovich et al., 2011). En kasus-kontroll-studie fra Tasmania fant at høy solekspnering fra 6 til 15 års alder var spesielt viktig for å forebygge MS (van der Mei et al., 2003), mens en norsk kasus-kontroll-studie fant at eksponering fra 16 til 20 års alder var viktigst (Kampman et al., 2007).

Flere studier er nødvendige for å bestemme optimal dose av D-vitamin, ønsket serum nivå av 25(OH)D, og når og til hvem slik behandling skal tilbys (Myhr, 2009). Det er flere studier som viser at vitamin D er viktig for å forebygge MS enn det er studier som viser at tilskudd med vitamin D virker positivt på den enkelte som allerede har sykdommen (Ascherio et al., 2010).

For om mulig å forebygge MS bør både personer med høy risiko for MS, dvs særlig førstegradsslektninger av MS pasienter, og befolkningen i områder hvor forekomsten av MS er høy, vurderes for behandling med vitamin D (Compston og Coles, 2008). Også gravide kvinner bør tilstrebe et optimalt inntak av D-vitamin. Basert på data om at fødselsmåned har betydning for MS risiko, og at utendørsaktivitet med solekspnering og et høyt serumnivå av 25(OH)D i barne- og tidlig voksenalder virker beskyttende mot MS, bør forebyggende intervensjon med D-vitamin vurderes fra konsepsjon til voksenalder.

Hos den MS-syke bør vitamin D intervensjon settes i gang ved debut av sykdommen for å redusere sykdomsaktiviteten. D-vitaminets antiinflammatorisk effekt gjør relapsing remitting pasienter til en hovedmålgruppe for behandling, men også progressive pasienter kan ha nytte av behandlingen (Myhr, 2009). Imidlertid, mener enkelte forskere at høydose beandling med vitamin D-tilskudd ikke bør foreskrives MS pasienter, da det per i dag ikke foreligger tilstrekkelige, randomiserte, kontrollerte studier om at D-vitamintilskudd reduserer relapse rate, sykdomsprogresjon, fatigue eller mental helse hos MS pasienter (van der Mei et al., 2011).

Det gjenstår å bestemme optimal dose, og dosen bør muligens tilpasses etter etnisitet (hudfarge), alder og kjønn (Myhr, 2009). Man bør fokusere på D-vitaminivået i blodet, og ikke på inntaket i kostholdet. Målet i henhold til nordiske anbefalinger fra 2004 er at serumnivået av 25(OH)D bør være over 50 nmol/liter. En IE korresponderer med 0,025 µg vitamin D (Nordic Nutrition Recommendations 2004). Spesifikke retningslinjer mangler i forhold til D-vitamininntak for MS pasienter, (van der Mei et al., 2011) men helsedirektoratet anbefaler for befolkningen som helhet at personer under 60 år bør innta 7,5 mikrogram (300 IE) D-vitamin daglig. Eldre personer som er lite ute i dagslys bør få tilskudd med 10 µg (400 IE) vitamin D per dag i tillegg til inntaket fra kostholdet. Spedbarn bør få tilskudd med 10 µg (400 IE) vitamin D per dag fra fire ukers alder. Fra to års alder er anbefalt dose 7,5 µg (300 IE) per dag. Til gravide og ammende anbefales et inntak på 10 µg (400 IE) per dag. (Norske anbefalinger for ernæring og fysisk aktivitet, 2005, fra helsedirektoratet). Multivitaminer inneholder vanligvis 400 IE vitamin D. Sannsynligvis er et serumnivå av 25(OH)D >100 nmol/L å foretrekke for MS pasienter, og for å oppnå dette trengs et tilskudd på mer enn 4000 IE per dag (Bischoff et al., 2006 og Munger et al., 2004). Et inntak på mellom 4000 og 10000 IE daglig ser ut til å være trygt hos unge voksne (Vieth et al., 2001 og Heaney et al., 2003), og kan benyttes i forskning for å undersøke effekten på relapse rate ved MS. Et daglig inntak av D-vitamin på minst 400 IE har imidlertid også vist seg å redusere MS risiko (Munger et al., 2006). Helsedirektoratets anbefalinger er sannsynligvis for lave for MS pasienter, og burde vært høyere. Det er også økende enighet i at disse nivåene er under det som er nødvendig for optimal benhelse, og for å forhindre andre vitamin D-relaterte sykdommer. Det lave serumnivået av 25(OH)D i USA og andre land der MS forekommer hyppig, gir et stort potensial når det gjelder forebygging med D-vitamintilskudd (Ascherio og Munger, 2008).

Studier taler for at selv store doser med vitamin D-tilskudd er trygt, men disse studiene har vært forholdsvis kortvarige og av begrenset omfang, og det var særlig eldre voksne som ble studert (Ascherio et al., 2010). Spedbarn og barn er mer sensitive for de toksiske virkningene av D-vitamin enn voksne. Voksne tolererer en årlig megadose på 7,5 mg, mens en tilsvarende dose for barn vil føre til hyperkalsemi. Det er rapportert flere tilfeller av hyperkalsemi i forbindelse med ukritisk tilførsel av D-vitamin i barnemat, og berikelse av for mye D-vitamin i melk. EU har foreslått 25 µg /dag som øvre grense for D-vitamin tilskudd hos barn under 10 år, og 50 µg /dag for voksne. (Nordic nutrition recommendations 2004). For å teste hypotesen om at vitamin D reduserer MS risiko er det nødvendig å gi hundre tusenvis av unge voksne høye doser D-vitamin i flere år under nøye overvåking av uforutsette bivirkninger. Ved å screene for serumnivået av 25(OH)D kan man oppdage en stor pasientgruppe med vitamin D-mangel som muligens kan ha nytte av D-vitamin tilskudd for å hindre osteoporose eller andre komplikasjoner (Ascherio et al., 2010).

I følge nordiske anbefalinger fra 2004 er en relativ beskjeden soleksponering nok til å danne en tilstrekkelig mengde D-vitamin i huden. Soleksponering av ansikt, armer, hender og ben i 6-8 minutter 2-3 ganger i uken er mer enn nok for å dekke behovet. (Nordic nutrition recommendations 2004). Man bør merke seg at UV-stråling fra sollys har immunsuppressiv effekt som kan bidra til å forebygge MS uavhengig av syntesen av D-vitamin (Lucas og Ponsonby, 2006). Fordelene med sollys kan altså også skyldes den direkte effekten av sollyset på immunsystemet i tillegg til den indirekte effekten av vitamin D. Formidlingen av den positive effekten av soleksponering må gis samtidig med beskjed om å unngå solbrenthet og overeksponering (Jelinek og Hasted, 2009) og (van der Mei, Stankovich et al., 2011).

MS og kosthold

Publikasjoner om MS har en tendens til å fremstille at utviklingen i behandlingen av MS er revolusjonert i det siste tiåret, og at det nå er en rekke effektive behandlinger på markedet. Til tross for dette opplever mange MS pasienter virkeligheten annerledes. De lider av en sykdom med ukjent årsak, som ikke lar seg helbrede, hvor symptomlindring er vanskelig, og som forverres ubønhørlig. Forståelig nok har mange pasienter et ønske om å forsøke ulike metoder, som for eksempel spesielle dietter eller kosttilskudd, som kan gi dem et håp om bedring, selv om de ikke har mistillitt til medisinsk vitenskap. En rekke studier peker på at kostholds faktorer kan påvirke både forekomst og utvikling av sykdommen. I fremtiden vil muligens kosthold eller kosttilskudd bli en anbefalt del av behandlingen av MS (Schwarz og Leweling, 2005).

Det er som tidligere nevnt i oppgaven påvist en invers sammenheng mellom inntak av fisk og MS, og et forbruk av fisk tre eller flere ganger per uke er assosiert med redusert MS risiko. Andre studier viser en mulig sammenheng mellom inntak av animalske produkter og MS, særlig bearbejdede kjøttvarer som røkt kjøtt. Swank dietten, som kjennetegnes av et kosthold fattig på mettet fett og fete meieriprodukter, økt forbruk av fisk, og dessuten en daglig bruk av vegetabilsk olje og et daglig tilskudd av torskelevertran, gav gode resultater blant pasientene som deltok i studien. Studiens validitet var imidlertid begrenset siden den ikke ble kontrollert, og verken blindet eller randomisert (Schwarz og Leweling, 2005).

Det er i dag anerkjent at man bør tilstrebe en holistisk tilnærming, med livsstilsråd, i behandlingen av den MS- syke. Livsstilsrådene bør gis på en nøktern måte, og ikke gi MS pasienten falske forhåpninger om utsikten til bedring. En slik tilnærming med livsstilsråd, er en vanlig del av behandlingen ved en rekke kroniske sykdommer, som for eksempel hjerte og karsykdom. Det ser ut til å være et enormt potensial for å bedre livskvalitet og bremse sykdomsprogresjon hos pasientene, samt å redusere helsevesenets kostnader ved en slik tilnærming. Til tross for dette har helsevesenet en tendens til å fremme medikamentell behandling med de bivirkningene og kostnadene det medfører. Livsstilsrådene bør inngå i et samspill med medikamentell og annen medisinsk behandling, til beste for pasienten (Jelinek og Hassed, 2009).

Det er nødvendig i fremtiden med videre forskning på risikofaktorer for utvikling av MS, som sollys, D-vitamin og kosthold. Det er særlig nødvendig med flere studier av MS

pasienter som allerede har sykdommen. Man bør benytte seg av randomiserte, kontrollerte studier, og studere effekten av sollys, D-vitamintilskudd og kosthold på MS pasientene i studiene.

Litteraturliste

Alter M, Kahana E, Loewenson R: Migration and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 1978, 28: 1089-1093

Alter M, Leibowitz U, Speer J: Risk of multiple sclerosis related to age at migration to Israel. *Arch Neurol* 1966, 15: 234-237

Ascherio A, Munger KL, Claire Simon K: Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010, 9: 599-612

Ascherio A, Munger K: Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol*. 2008, 28: 17-28.

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006, 84: 18-28

Bjørndal A, Flottorp S, Kloving A: Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag. ISBN 978-82-05-33498-4, Gyldendal Norsk Forlag AS 2007.

Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF: 1,25 dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1996, 93: 7861-4

Coles A: Multiple sclerosis. Neurology in practice 2009, 9: 118-126

Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. Lancet 2008, 372: 1502-17

Compston A, Saweer S: Genetic analysis of multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2002, 2: 259-266

Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med 1998, 339: 285-91

Cosman F, Nieves J, Komar L et al: Fracture history and bone loss in patients with MS. Neurology 1998, 51: 1161-1165

Dean G, Kurtzke JF: On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. BMJ 1971, 3: 725-729

Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD: Genetics of multiple sclerosis. Lancet Neurol 2004, 3: 104-110.

Freedman DM, Dosemeci M, Alavanja MC: Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occup Environ Med* 2000, 57: 418-21

Gale CR, Martyn CN: Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog.Neurobiol.* 1995, 47:425-448.

Grytten Torkildsen ØF: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Dissertation for the degree of philosophiae doctor (PhD) University of Bergen, Norway 2010. ISBN 978-82-308-0948-8. AIT AS.

Hammond SR, English DR, McLeod JG: The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000, 123: 968-974.

Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003, 77: 204-10

Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM: Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007, 69: 381-8

Jelinek GA, Hassed CS: Managing multiple sclerosis in primary care: are we forgetting something? *Quality in Primary Care* 2009, 17:55-61

Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 2007, 254: 471-7

Kantarci OH: Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Semin. Neurol* 2008, 28: 7-16

Kimball SM, Ursell MR, O`Connor P et al: Safety of vitamin D₃ in adults with multiple sclerosis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007, 86: 645-51

Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: III. Migration and the risk of MS. *Neurology* 1985, 35: 672-678

Kuusisto H, Kaprio J, Kinnunen E, Luukkaala T, Koskenvuo M, Elovaara I: Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nationwide series of twins. *Eur. J. Neurol* 2008, 15: 1106-1110

Lauer K: Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother* 2010, 10(3):421-440

Lucas RM, Ponsonby AL: Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Prog Biophys Mol Biol* 2006, 92: 140-149

Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT: Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003, 134: 128-32

Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T: A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009, 73: 1394-1398

Moen SM, Celius EG, Sandvik L, Nordsletten L, Eriksen EF, Holmøy T: Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011, 77: 151-157.

Munger KL, Zhang SM, O`Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC et al., Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004, 62: 60-5

Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006, 296: 2832-8

Myhr KM: Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J. Neurol Sci.* 2009, 286: 104-108.

Myhr KM, Nyland H: Multipel sklerose. In: Gjerstad L, Skjeldal OG, Helseth E (eds.): *Nevrologi og nevrokirurgi*. ISBN 13: 978-82-41-20628-3, Forlaget Vett og Viten as 2007, s 479-490

Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994, 44: 1687-92

Norske anbefalinger for ernæring og fysisk aktivitet, 2005, fra helsedirektoratet.

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/norske-anbefalinger-for-ertering-og-fysisk-aktivitet/Publikasjoner/norske-anbefalinger-for-ertering-og-fysisk-aktivitet.pdf>

Oksenberg JR, Hauser SL: Genetics of multiple sclerosis. In: Multiple sclerosis: a comprehensive text. Raine CS, McFarland HF, Hohlfeld R (Eds). Saunders, Edinburgh, UK, 2008, 214-225

Ozgoemen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y: Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. J Bone Miner Metab 2005, 23: 309-13

Pedersen JI: Vitamin D. In: Drevon CA, Blomhoff R, Bjørneboe GE (eds.): Mat og medisin. ISBN-13 978-82-7634-736-4, Høyskoleforlaget 2007, s 227-237.

Pugliatti M, Harbo HF, Holmøy T, Kampman MT, Myhr K-M, Riise T, Wolfson C: Environmental risk factors in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2008, 117 (Suppl. 188): 34-40. © 2008 The Authors Journal compilation © 2008 Blackwell Munksgaard.

Ramagopalan SV, Dyment DA, Ebers GC. Genetic epidemiology: the use of old and new tools for multiple sclerosis. Trends Neurosci 2008, 31: 645-652

Runmarker B, Andersen O: Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. Brain 1995, 118: 253-61

Schwartz GG: Hypothesis: calcitriol mediates pregnancy's protective effect on multiple sclerosis. Arch Neurol 1993, 50: 455

Schwarz S, Leweling H: Multiple sclerosis and nutrition. Multiple Sclerosis 2005, 11: 24-32.

Smestad C, Sandvik L, Holmøy T, Harbo HF, Celius EG: Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *J. Neurol.* 2008, 255: 49-55.

Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008, 194: 7-17

Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R: Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008, 14: 1220-4

Soilu-Hänninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hänninen A: 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005, 11: 266-71

Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Erälinna JP, Lilius EM, Mononen I: A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact PTH levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, 79: 152-7

Staples J, Ponsonby AL, Lim L et al: Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ* 2010, 340: 1640

Swank RL, Lerstad O, Storm P, Barker J: Multiple sclerosis in rural Norway ; its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* 1952, 246: 721-28

Taylor BV, Lucas RM, Dear K, et al: Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler* 2010, 16: 398-405

Van der Mei, Ponsonby AL, Blizzard L, Dwyer T: Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001, 20: 168-74

Van der Mei, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV et al: Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003, 327: 316

Van der Mei, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T et al: Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007, 254: 581-90

Van der Mei, Simpson S, Knippenberg S, Winzenberg T, Taylor BV: Role of vitamin D in multiple sclerosis: implications for disease management. *Neurodegen.Dis.Manage.* 2011, 1:523-536.

Van der Mei, Simpson s, Stankovich J, Taylor BV: Individual and joint action of environmental factors and risk of MS. *Neurol Clin.* 2011, 29:233-255.

Verhaeghe J, Bouillon R: Calcitropic hormones during reproduction. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992, 41: 469-77

Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD: Efficacy and safety of vitamin D₃ intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001, 73: 288-94

Vitamin D. In: Alexander J, Andersen SA, Aro A, Becker W, Fogelholm M, Lyhne N, Meltzer HM, Pedersen AN, Pedersen JI, Porsdottir I (eds.): *Nordic Nutrition Recommendations 2004*. ISBN 92-893-1062-6, Scanprint as, Århus 2005, s 241-247.

Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al: Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005, 330: 120

