

Sammenhengen mellom vitamin D-konsentrasjon, etnisitet og fedme hos personer med type 2 diabetes

Thea L. Drivenes



Medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2012

Abstract

Background and aims: A negative association between vitamin D and obesity has been proposed in a number of studies. A possible impact of ethnicity on levels of vitamin D and obesity has also been discussed, but data are ambiguous. Our aim was to study the relationship between serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH) vitamin D) and measures of obesity in two ethnic cohorts having type 2 diabetes.

Methods: In the present study, sixty-one subjects recruited for the DIVINE study (Diabetes Intervention Trial with Vitamin D in Subjects of Sub-Indian and Nordic Ethnicity), were included. Waist and hip circumference was measured and BMI (Body Mass Index) was calculated to evaluate obesity. Body composition including regional distribution of fat, was depicted by bio-electrical impedance and DXA.

Results: Subjects, 60% males, 31,1% of South-Asian ethnicity, had a mean age of 55,5 years, a mean BMI of 31,8 kg/m² and a median S-25(OH) vitamin D of 38,0 nmol/l. There were no correlations between S-25(OH) vitamin D and any measures of obesity in the total cohort. In South-Asians S-25(OH) vitamin D correlated negatively with waist-hip-ratio (WHR), $r=0,547$, $p=0,016$.

Conclusions: There were no associations between S-25(OH) vitamin D and measures of obesity in the total cohort. A significant negative correlation was found between S-25(OH) vitamin D and WHR in South-Asians. Further studies are warranted to explore the relationship between vitamin D and obesity, preferably in multi-ethnic populations as there might be ethnic differences.

Forord

Jeg valgte å skrive min prosjektoppgave med utgangspunkt i DIVINE-studien som pågikk ved Hormonlaboratoriet og Endokrinologisk avdeling, Aker, da denne tar for seg fagemner jeg synes er veldig interessante. Både diabetes type 2 og fedme er aktuelle temaer det er knyttet utfordringer til i dagens samfunn, og forskning på dette og vitamin D, som i den senere tid har fått økt oppmerksomhet, var noe jeg så på som spennende og lærerikt å få ta del i. Jeg vil takke veilederne mine, professor Kåre I. Birkeland og lege PhD Hanne L. Gulseth, ved Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin for at de har bidratt med sine kunnskaper og ledet meg på riktig vei i arbeidet med denne prosjektoppgaven. Jeg vil også rette en takk til alle deltakerne i studien og personalet ved Diabeteslaboratoriet.

Innholdsfortegnelse

Abstract	2
Forord	3
Innholdsfortegnelse	4
1 Bakgrunn	5
1.1 Type 2 diabetes.....	5
1.2 Vitamin D.....	6
1.3 Vitamin D og fedme	8
1.4 Metoder for å måle fedme	10
1.5 Formål	11
2 Materiale og metoder	12
2.1 Forsøkspersoner	12
2.2 DIVINE	12
2.3 Studieprosedyrer.....	13
2.4 Antropometriske målinger.....	13
2.4.1 Høyde og vekt	13
2.4.2 Body Mass Index.....	13
2.4.3 Midje-hofte-omkrets.....	13
2.4.4 Bioimpedans.....	14
2.4.5 DXA	14
2.5 Biokjemiske målinger	14
2.6 Måling av insulinsensitivitet	15
2.7 Statistiske analyser	15
3 Resultater.....	16
3.1 Beskrivelse av studiepopulasjonen.....	16
3.2 Vitamin D-målinger	18
3.3 Mål på fedme.....	22
3.4 Sammenhengen mellom vitamin D og fedme	27
4 Diskusjon.....	31
5 Konklusjon	33
6 Litteraturliste	34

1 Bakgrunn

1.1 Type 2 diabetes

WHO (World Health Organization) anslo i 2011 at 346 millioner mennesker verden over hadde diagnosen diabetes (1). Det estimeres at dette tallet vil ha steget til 552 millioner i 2030 (2). Diabetes og komplikasjoner som følge av sykdommen kan påføre pasienter store helsemessige konsekvenser, men har også betydelige økonomiske innvirkninger på enkeltindivider, familier, helsesystemer og land. Type 2 diabetes er den vanligste formen for diabetes, og omfatter 90 % av alle diabetikere. Prevalensen er økende, og selv om denne typen diabetes inntil nylig bare var sett hos voksne, forekommer den nå også hos barn og unge (1). Stigningen i antallet personer med type 2 diabetes har blitt assosiert med økonomisk utvikling, aldrende populasjoner, økende urbanisering, kostholdsendringer, redusert fysisk aktivitet og andre endringer i livsstil (2).

Diabetes mellitus er en kronisk metabolsk sykdom med forstyrrelser i karbohydrat-, fett- og proteinomsetningen (3). Den kroniske hyperglykemien som forekommer skyldes nedsatt eller manglende insulinsekresjon i forhold til organismens behov, og ved type 2 diabetes er det kombinert med redusert insulinvirksomhet. Type 2 diabetes karakteriseres av varierende grader av insulinresistens og relativ insulinmangel (3). Ved denne diabetesformen er kroppen initialt i stand til å produsere insulin, men det produseres utilstrekkelige mengder og kroppen reagerer ikke som normalt på insulinets effekter. Etter hvert slutter betacellene nesten helt å produsere insulin hos mange (4). Nedsatt eller fraværende insulinproduksjon og redusert insulinfølsomhet gjør at kroppen ikke klarer å opprettholde et normalt blodglukosenivå, og diabetes utløses. Den forhøyede glukosekonsentrasjon i blodet skyldes vesentlig en kombinasjon av økt glukoseproduksjon i leveren og forsinket opptak av glukose i perifere vev, hovedsakelig i skjelettmuskulaturen. Andre faktorer, som økt glukagonproduksjon og økt nedbryting av frie fettsyrer i fettvevet med derav følgende økt serumnivå, bidrar også. Årsaken til type 2 diabetes er foreløpig ikke kjent. Man kjenner imidlertid til flere viktige risikofaktorer som kan bidra til at sykdommen utvikler seg: overvekt/ fedme, dårlig kosthold, fysisk inaktivitet, økende alder, diabetes i familien, etnisitet og dårlig ernæring under svangerskapet som påvirker det utviklende barnet (2). De siste årene har man også sett at arvelige faktorer kan spille en viktig rolle, blant annet har genet TCF7L2 fått mye

oppmerksomhet (5). Det kan tyde på at enkelte kan ha en genetisk sårbarhet for å utvikle sykdommen.

I Norge har man ikke noe nøyaktig tall for prevalensen av diabetes. Forekomsten av type 2 diabetes er også usikker. Reseptregisteret er en viktig kilde til slik informasjon, men ikke alle med diabetes registreres der. Dette gjelder blant annet legemiddelbrukere i sykehjem og sykehus, type 2-diabetikere som regulerer sykdommen ved hjelp av kost og mosjon og de som lever med type 2 diabetes uten å vite om det. Helseundersøkelser foretatt i Nord-Trøndelag (HUNT) har imidlertid funnet at andelen med diabetes var økt fra 2,9% i perioden 1984-1986 til 4,3% i perioden 2006-2008. Sammenliknet med tidligere lever flere personer i dag med overvekt og fedme, og siden økt kroppsvekt er en viktig risikofaktor for type 2 diabetes, knyttes økning i diabetesprevalensen til økning i denne diabetesformen.

En helseundersøkelse foretatt i Oslo (MoRo), viser at enkelte innvandrergupper er spesielt utsatt for å få diabetes, sammenliknet med den generelle norske befolkningen. Tall fra dette materialet viser at blant innvandrere fra India, Pakistan og Sri Lanka har så mange som 20-35% av menn og kvinner i alderen 40-60 år diabetes (6).

1.2 Vitamin D

Vitamin D (også kalt kalsiferol) er et fettløselig vitamin og et prohormon (7, 8). Vitamin D er i seg selv ikke en aktiv substans, men må omdannes gjennom en rekke reaksjoner i lever og nyrer til det endelige aktive produktet, 1,25-dihydroksykolekalsiferol, også kalt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (9). Det finnes to hovedformer av vitamin D: vitamin D_3 – kolekalsiferol, som forekommer i mennesker og dyr, og vitamin D_2 - ergokalsiferol, som forekommer i planter (10). Vitamin D_3 er den viktigste formen, og denne dannes når 7-dehydrokolesterol i huden bestråles av ultrafiolette stråler fra sola (9). Kolekalsiferol absorberes også fra tarmen ved inntak av animalske matvarer som tran og fet fisk (11).

I leveren gjennomgår vitamin D_3 (kolekalsiferol) det første trinnet i aktivering, ved å omdannes til 25-hydroksykolekalsiferol. I de proksimale tubuli i nyrene, omdannes 25-hydroksykolekalsiferol videre til 1,25-dihydroksykolekalsiferol, som er den mest aktive formen av vitamin D. Produktene på tidligere stadier har mindre enn 1/ 1000 av vitamin D-effekten til $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, så uten nyrene ville vitamin D miste nesten all sin effektivitet. Videre krever omdannelsen til 1,25-dihydroksykolekalsiferol PTH (paratyreoideahormon).

Uten dette dannes bare veldig små mengder av det aktive vitaminet, så hormonet bestemmer dermed i stor grad de funksjonelle effektene av vitamin D i kroppen (9). Det som regulerer omdannelsen til $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ er egen konsentrasjon, paratyreoideahormon (PTH) og serumkonsentrasjoner av kalsium og fosfat (7).

Mange organsystemer påvirkes av vitamin D og dets metabolitter. En hovedvirkning er at det øker kalsium- og fosfatabsorpsjon i tarmen, og ved å opprettholde passende konsentrasjoner av disse, fremmes bendannelse og benmineralisering. Enkelte dyrestudier har pekt mot at vitamin D stimulerer insulinproduksjon i pankreas (12-14), og dette er interessant med tanke på at mangel på vitamin D har vært foreslått som en medvirkende faktor i utviklingen av type 2 diabetes (15-17).

Mangel på vitamin D kan blant annet oppstå ved utilstrekkelig eksponering for sollys, for lite inntak via kosten eller ved redusert absorpsjon fra tarmen (malabsorpsjon). For å undersøke vitamin D-status, er det nivået av $25(\text{OH})\text{D}$ (D_3 og eventuelt D_2 , avhengig av målemetoden) som måles (7). Lave verdier av $25(\text{OH})\text{D}$ kalles hypovitaminose D. Kombineres dette med patologiske avvik som rettes opp ved tilførsel av fysiologiske doser av vitamin D, brukes begrepet vitamin D-mangel. Mangel på vitaminet er definert som en verdi av $25(\text{OH})\text{D}$ under 50 nmol/l (18). $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/l}$ kalles alvorlig mangel, mens nivåer mindre enn $12,5$ betegnes svært alvorlig mangel. Man snakker om vitamin D-insuffisiens ved 25 -hydroksyvitamin D $< 75 \text{ nmol/l}$. Vitamin D-mangel vil kunne gi seg utslag i symptomer fra flere organsystemer. Mest kjent er det at benmineraliseringen svekkes, noe som kan føre til rakitt (engelsk syke) hos barn, osteomalaci hos voksne og muligens bidra til utvikling av osteoporose (7). I vår del av verden er ikke uttalt mangel på vitamin D vanlig, men mange har lavere nivåer enn ønskelig. I tilfeller av uttalt mangel er som regel tarmsykdom med malabsorpsjon eller svært ensidig kost årsaken. Imidlertid har man sett at innvandrerkvinner med mørk/ svart hud som opprinnelig kommer fra land med mye sol, er en utsatt gruppe. Når de flytter til områder der soleksponeringen er langt mindre og de i tillegg ofte bruker heldekkende klær, forsterkes problemet med vitamin D-mangel hos disse. I Norge er det påvist høy forekomst av vitamin D-mangel hos mørkhudede kvinner i Oslo, og dette er også tilfellet i en rekke andre europeiske land (19).

1.3 Vitamin D og fedme

Vitamin D har i tillegg til de kjente effektene på benmetabolisme flere andre virkninger (7). Det er nå økende evidens for at også mangel på vitaminet er assosiert med ikke-benrelaterte utfall, som insulinresistens, diabetes type 2 og hjerte-karsykdom (20). Mangel på vitamin D settes også i sammenheng med fedme og abdominal fedme (21). En slik assosiasjon mellom lave serumnivåer av 25(OH)D og fedme er påvist i flere tverrsnittstudier (16, 22, 23). En negativ korrelasjon mellom BMI og fettprosent og vitamin D₃-nivåer ble også nylig observert av Brazdilova *et al.* (24). I en studie publisert i mars 2012 ser Earthman *et al.* nærmere på forbindelsen mellom fedme og lave konsentrasjoner av sirkulerende 25-hydroksyvitamin D (22). Forholdet mellom årsak og virkning er ikke kjent, og følgende spørsmål stilles av forfatterne: Er det slik at fedme bidrar til lave sirkulerende 25-hydroksyvitamin D-konsentrasjoner? Eller kan lav vitamin D-status predisponere for fedme? Når det gjelder overvekt/ fedme som årsak til lave verdier av vitamin D, foreslås sekvestrering av det fettløselige vitaminet i den utvidede fettmassen hos overvektige og fete som en mulig mekanisme. Dette nevnes også i en studie av Soares *et al.* (23). På en annen side har fettvev både vitamin D-reseptorer og evnen til å syntetisere 1,25-dihydroksyvitamin D, og det er evidens for at vitamin D kan regulere fettvevsmasse, differensiering og metabolisme på måter som kan bidra til fedme (22). I en polsk studie blant ungdommer med fedme, hadde hele 50 % av pasientene verdier av vitamin D som tilsvarer mangel (16). Høy andel kroppsfett var negativt assosiert med 25(OH)D. I denne studien ble også lave nivåer av vitamin D assosiert med større grad av insulinresistens. Gagnon *et al.* konkluderer med at blant voksne australiere er lave konsentrasjoner av 25-hydroksyvitamin D assosiert med økt risiko for metabolsk syndrom og større midjeomkrets, samt økte triglyserider i serum, økt fastende blodglukose og økt insulinresistens etter 5 år (15).

De lave verdiene av 25(OH)D blant overvektige og individer med fedme har videre blitt forsøkt forklart med økt katabolisme av vitamin D hos individer med økende fedme, grunnet aktiviteten til 24-hydroksylaseenzymet som har blitt funnet i menneskelig fettvev. Også redusert 25-hydroksylering i leveren hos personer med fedme og mindre soleksponering blant overvektige/ fete har vært foreslått som mulige mekanismer (22).

Til tross for klare assosiasjoner mellom lave vitamin D-nivåer og fedme, er det lite evidens for at tilskudd av vitaminet gir direkte effekt på kroppsvekt. I Women's Health Initiative, en

dobbeltblind randomisert kontrollert studie, fikk 36 282 postmenopausale kvinner 1000 mg kalsium pluss 400 IU vitamin D eller placebo i en 7-årsperiode. Resultatet var at kvinnene som fikk tilskudd hadde en minimal, men konsistent gunstig vektendring (25). I en randomisert intervensjonsstudie fra Tromsø hadde imidlertid tilskudd av 40 000 IU kolekalsiferol per uke i ett år ingen effekt på kroppsvekt, midje-hofte-ratio eller andel kroppsfett (26). Dette støttes av funn gjort av Trivedi *et al.*, der inntak av 100 000 IU vitamin D3 gitt hver 4. måned i fem år ikke førte til noen signifikant endring i kroppsvekt sammenliknet med placebo (27).

Flere studier har sett på forholdet mellom vitamin D-status og etnisitet, ofte i forbindelse med fedme. Coney *et al.* fant at svarte kvinner hadde lavere median 25(OH)D-nivåer sammenliknet med hvite kvinner, og at vitamin D-status hos svarte kvinner var negativt korrelert med BMI (28). I en tverrsnittsstudie av innfødte amerikanske barn, hadde flere enn 95% av de som ble screenet vitamin D-insuffisiens (29). Videre var vitamin D negativt korrelert med BMI persentil og flere andre markører for framtidig diabetes- og karsykdomsrisiko. En oversiktsartikkel av Goswami og medarbeidere i New Delhi i India tar for seg vitamin D-mangel hos indere (30). Artikkelen viser til resultater fra flere studier som peker mot utbredt mangel på vitamin D hos denne gruppen, inkludert småbarn, barn i skolealder, gravide kvinner og nyfødte, og voksne menn og kvinner i landlige eller urbane områder. Det sies at hudfarge, dårlig soleksponering, vegetarkost og mangel på et program for beriking av mat med vitamin D i India forklarer den høye prevalensen av vitamin D-mangel i landet til tross for et solrikt klima. Forekomsten av type 2 diabetes er høy i både urbane og landlige deler av India, og man tenker seg at den forverringen av glykemisk kontroll som har en tendens til å forekomme om vinteren, er en følge av et samtidig fall i 25(OH)D på denne årstiden. Renzaho *et al.* sier at etnisitet er en av flere faktorer som kan spille en rolle i forholdet mellom 25(OH)D og vektstatus, men at dette krever nærmere undersøkelser (31). Den siste tiden har det kommet flere oversiktsartikler som omhandler overvekt i ulike etniske grupper (32, 33). Konsekvenser av overvekt, blant annet økt risiko for insulinresistens og type 2 diabetes, diskuteres også. Misra *et al.* sammenlikner individer av sør-asiatisk opprinnelse med hvite kaukasiere når det gjelder overvektsrelaterte ikke-smittsomme sykdommer (32). De slår fast at sør-asiater har høyere risiko både for utvikling av overvekt/ fedme så vel som for tilstander nært knyttet til det, inkludert insulinresistens, metabolsk syndrom, type 2 diabetes og koronarsykdom. Type 2 diabetes har økt prevalens, debuterer tidligere og medfører økte komplikasjoner hos sør-asiatiske personer sammenliknet med hvite, og koronarsykdom kan

ofte sees ved lavere verdier for BMI og midjeomkrets. Industrialisering, omskiftning til mer vestlig levestil og derav følgende livsstilsendringer foreslås som årsaker til den økte overvektsproblematikken i sør-asiatiske populasjoner. Genetikk, konstitusjonell kroppssammensetning og forskjeller i metabolsk profil spiller også en rolle når det gjelder den økte predisposisjonen og økte prevalensen av overvektsrelaterte sykdommer som sees hos sør-asiater. Den økte sykkeligheten og dødeligheten som er assosiert med disse sykdommene er tenkt å være en følge av høyere abdominal og/ eller trunkal fedme hos de sør-asiatiske sammenliknet med hvite kaukasiere. En artikkel som undersøker hvilken rolle etnisitet har i forbindelse med insulinresistens sammenholder en kaukasisk og en afrikansk kohort (33). Forfatterne trekker fram at det er usikkert om forskjellene som observeres i manifestasjonen av insulinresistens blant de to populasjonene skyldes ulikheter i livsstil og dermed metabolske endringer, eller om det er etnisitet og genetikk som spiller den største rollen.

1.4 Metoder for å måle fedme

Overvekt og fedme er viktige risikofaktorer for å utvikle diabetes type 2 (34). Abdominal fedme er særlig uheldig, og er et av kriteriene som inngår i definisjonen av metabolsk syndrom (35). Beregning av kroppsmasseindeks (Body Mass Index, BMI) er en metode som brukes for å si noe om overvekt/ fedme. Overvekt defineres som $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ og fedme som $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (36).

For å vurdere abdominal fedme bør BMI suppleres med måling av midjeomkrets.

Midjeomkrets er ikke like nøyaktig når det gjelder å beregne fordeling av kroppsfett som en del av de mer avanserte metodene som CT og MR, men bruk av midjemål er et billig og raskt alternativ som også sier noe om risiko for sykdom. Det er ikke vist at det er fordelaktig å også beregne midje-hofte-ratio framfor å bruke midjeomkrets alene (37). Hos voksne personer med $BMI 25\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ er et midjemål $> 102 \text{ cm}$ for menn og $> 88 \text{ cm}$ for kvinner assosiert med økt risiko for hypertensjon, diabetes type 2, dyslipidemi og koronarsykdom (37). Menn med midje-hofte-ratio $\geq 0,95$ og kvinner med midje-hofte-ratio $\geq 0,85$ vurderes å ha økt risiko for hjerte-karsykdom (38). Hos de med $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ er imidlertid bruk av midjemål mindre nyttig. Da nesten alle med slik BMI har en unormal midjeomkrets, vil ikke denne tilleggsopplysningen si så mye mer om sykdomsrisiko enn det BMI i seg selv gjør (37). Etnisitet spiller en rolle når det gjelder midjeomkrets, ved at avhengig av hvilken etnisk gruppe man tilhører kan et bestemt mål predikere økt risiko (37). For eksempel har japansk-

amerikanere og indere fra Sør-Asia høyere total fettmengde og mer visceralt fett, og de har derfor høyere risiko for å utvikle diabetes type 2 ved en gitt BMI-verdi enn hvite. Dette har ført til at hos de med asiatisk opprinnelse blir en verdi > 90 cm hos menn og > 80 cm hos kvinner vurdert som unormalt.

To metoder som blir mye brukt i mer nøyaktig måling av fedme er bioimpedans og DXA. Begge disse kan gi opplysninger om kroppssammensetning som det ikke er mulig å få fra vekt og BMI (39). Bioimpedans og DXA beregner regionale så vel som totale verdier for en rekke fedmeparametre, som fettprosent, fettmasse og fettfri masse, og kan dermed si mye om en persons fettfordeling. Spesielt viktig er det å få et presist estimat av abdominal fedme, slik at man kan vurdere helserisikoen assosiert med det.

1.5 Formål

Formålet med denne prosjektoppgaven er å undersøke sammenhengen mellom vitamin D-konsentrasjon, etnisitet og ulike mål på fedme hos individer med type 2 diabetes. I arbeidet med dette har jeg brukt data fra DIVINE-studien (Diabetes Intervention Trial with Vitamin D in Subjects of Sub-Indian and Nordic Ethnicity), som er en intervensjonsstudie utført ved Avdeling for endokrinologi, Oslo Universitetssykehus, Aker.

2 Materiale og metoder

2.1 Forsøkspersoner

I denne prosjektoppgaven er det brukt baseline-data fra de 61 individene som ble inkludert i DIVINE-studien. Forsøkspersonene skulle være menn og kvinner over 18 år av nordisk eller sør-asiatisk etnisitet. De skulle ha type 2 diabetes og moderat (S-25(OH)D 25-50 nmol/l) til alvorlig (S-25(OH)D < 25 nmol/l) vitamin D-mangel. Kvinner i reprodutiv alder måtte bruke en adekvat prevensjonsmetode, for å unngå å bli gravide i løpet av studien. Som eksklusjonskriterier inngikk ubehandlet høyt blodtrykk, betydelig nyre- eller leversykdom, malignitet, hyperkalsemi, tidligere nyresteinsykdom og BMI > 45 kg/m². Deltakerne ble rekruttert til studien ved hjelp av annonsering, lokale allmennpraktikere og poliklinikken ved Avdeling for endokrinologi ved Oslo Universitetssykehus. Før oppstart av de studierelaterte prosedyrene hadde alle de inkluderte gitt sitt informerte samtykke til å delta. Studien er godkjent av den regionale etiske komité (REK Helse SørØst D) og Statens legemiddelverk.

2.2 DIVINE

DIVINE-studien er en dobbeltblind randomisert kontrollert studie der hovedhypotesen er at tilskudd av vitamin D til pasienter med type 2 diabetes og moderat til alvorlig vitamin D-mangel vil bedre insulinsekresjon og insulinsensitivitet, og senke fastende blodsukker og HbA1c. Formålet med studien er å se om behandling med vitamin D i 26 uker hos slike pasienter vil føre til endring i insulinsensitivitet, målt med euglykemisk, hyperinsulinemisk clamp, og glukoseproduksjon i leveren sammenliknet med behandling med placebo.

Ved screeningundersøkelsen ble det målt serumverdier av 25(OH) vitamin D. Det ble også sett på egnethet i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. De personene som ble inkludert i studien ble deretter innrullert i en 4 ukers innledningsfase med det formål å stabilisere diabetesbehandlingen deres. På dette tidspunktet ble alle pasientene gitt kalsiumtilskudd på 250 mg som de skulle fortsette å ta gjennom hele studieperioden på 30 uker (4 uker innledningsfase og 26 uker dobbeltblind behandling).

2.3 Studieprosedyrer

Ved første randomiseringsvisitt gjennomgikk alle forsøkspersonene en fullstendig fysisk undersøkelse. Det ble også undersøkt på karstivhet, antropometriske målinger ble foretatt og kroppssammensetning ble undersøkt ved å bruke bioimpedans og DXA. På dag 2 av randomiseringen ble det målt S-25(OH)D, ionisert kalsium og PTH. Deretter ble det utført en kombinert IVGTT og euglykemisk hyperinsulinemisk clamp med indirekte kalorimetri og bruk av stabil glukosetracer for måling av endogen glukoseproduksjon. Hensikten med dette var å måle glukose- og fettmetabolisme i hvile og ved insulinstimulering, samt å måle insulinsekresjon og insulinfølsomhet ved baseline. Forsøkspersonene ble bedt om å møte fastende. Perorale antidiabetika ble stoppet 48 timer før undersøkelsen, insulin 12 timer før. Personene skulle unngå inntak av alkohol samt anstrengende fysisk aktivitet dagen før undersøkelsen.

2.4 Antropometriske målinger

2.4.1 Høyde og vekt

Høyde ble målt til nærmeste 0,1 cm og vekt til nærmeste 0,1 kg. For måling av høyde ble det brukt et stadiometer, mens vekt ble målt med en Tanita vekt. Deltakerne hadde lett bekledding og ingen sko under målingene. Alle målinger ble gjort to ganger, og gjennomsnittet av disse ble brukt.

2.4.2 Body Mass Index

Body Mass Index (BMI) ble beregnet ut fra likningen: $BMI = \text{vekt (kg)} / (\text{høyden (m)})^2$.

2.4.3 Midje-hofte-omkrets

Midje- og hofteomkrets ble målt til nærmeste 0,1 cm. Det ble brukt et fleksibelt målebånd, og målingene ble gjort ved henholdsvis midtpunktet mellom nedre ribbenskant og hoftekammen, og i nivå med trokanter major. Alle målinger ble gjort to ganger, og gjennomsnittet av disse ble brukt.

2.4.4 Bioimpedans

Bioimpedans (bio-electrical impedance analysis, BIA) ble utført på en Tanita Body Composition Analyzer BC-418 MA. Denne gir en fullstendig kroppssammensetningsprofil inkludert vekt, % kroppsfett, masse kroppsfett, BMI, fettfri masse, estimert muskelmasse, totalt væskeinnhold i kroppen og basal metabolsk rate (basal metabolic rate, BMR) (40). Hensikten her var å bestemme andel fett og fettfri kroppsmasse. Ved bruk av 8 elektroder kan bioimpedansmåleren vise separate verdier for kroppsmasse for høyre arm, venstre arm, trunkus, høyre ben og venstre ben. Forsøkspersonene var iført lette klær og var barbeinte, og høyden var blitt målt på forhånd. Blæren var tømt før målinger ble foretatt.

2.4.5 DXA

Bildefremstilling av hele kroppen ble utført med en Lunar Prodigy fra GE Healthcare. Det ble målt regional og total kroppssammensetning inkludert fettmasse, fettfri masse og fettfritt bløtvev. Benmineraltetthet i hele kroppen (bone mineral density, BMD), så vel som BMD i lumbalcolumna og begge lårhalser ble også målt.

2.5 Biokjemiske målinger

S-25(OH)-vitamin D brukes som mål på vitamin D-status (7), og denne ble målt lokalt ved Hormonlaboratoriet, Aker ved å bruke DiaSorin 25(OH)D radioimmunoassay. Intra-assay variasjonskoeffisient for denne analysen opplyses av Hormonlaboratoriet å være 6%. Referanseverdien for S-25(OH)-vitamin D er 37-131 nmol/l ved Hormonlaboratoriet (41), mens den ved Fürst er 50-150 nmol/l (42). Glukose ble målt lokalt med en YSI 2300 (Yellow Springs Instruments, Ohio, USA) ved å bruke en glukose oksidase-metode. CV for denne metoden er 2,5% ved fastende måling, 4,6% ved clamp. P-total kolesterol, P-HDL-kolesterol og P-triglyserider ble bestemt med enzymatiske kolorimetriske kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). P-LDL ble beregnet ved å bruke Friedewaldformelen (43). S-ionisert kalsium ble målt ved å bruke Rapidlab 348 pH/Blood Gas Analyzer. S-PTH ble analysert ved hjelp av en ikke-kompetitiv immunoluminometrisk assay (Immulate 2000 fra Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA, USA).

2.6 Måling av insulinsensitivitet

Hyperinsulinemisk euglykemisk clamp ble utført for å måle insulinsensitivitet. For å skape et stabilt nivå med hyperinsulinemi ble det gitt insulin, først som en priming-infusjon i 9 minutter, beregnet ut fra pasientens plasma-glukose før clampen (de med P-glukose > 13 mmol/l når clampen startet fikk en ekstra bolus insulin). Deretter ble 300 mU/ml infundert ved en konstant hastighet på 80 mU/m²/min. Målet var å holde P-glukose stabil nær 5 mmol/l. Når verdien av glukose i plasma hadde sunket til mindre enn 6,0 mmol/l, ble det startet en variabel glukoseinfusjon (glukose 200 mg/ml). Dette ble gjort for å holde plasma-glukose på det ønskede nivået. Glukoseinfusjonsraten ble justert ut fra resultatet av glukosemålinger gjort underveis. Den totale varigheten på clampen var beregnet til 150 minutter. S-insulin og P-glukose ble målt 30, 20 og 10 minutter før clampen ble avsluttet og ved avslutning. Glukoseinfusjonsraten (GIR, mg/kg/min) ble beregnet fra de siste 30 minuttene med stabil euglykemi.

2.7 Statistiske analyser

Normalfordelte data er presentert med gjennomsnitt og standardavvik, mens data som ikke er normalfordelt er presentert med median og 25- og 75-percentil (IQR, interquartile range). For å teste forskjeller mellom grupper av normalfordelte data ble det brukt t-test utført i Excel 2011. Ved ikke-normalfordelte data ble det gjort non-parametrisk testing, Independent-Samples Mann-Whitney U Test i SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) versjon 20. Gjennomsnitt og standardavvik, samt t-testing av normalfordelte data er også utført i SPSS som en dobbeltsjekk. Effekten av etnisitet ble undersøkt ved å sammenlikne nordiske og sør-asiatiske forsøkspersoner. Korrelasjonsanalyser (Spearman's rank correlation coefficient) ble utført for visse data. P-verdier <0,05 ble vurdert som statistisk signifikante.

3 Resultater

3.1 Beskrivelse av studiepopulasjonen

Totalt 61 forsøkspersoner er inkludert. 37 (60 %) av disse var menn. I gruppen av personer med sør-asiatisk etnisitet ($n=19$) var 11 fra Pakistan, syv fra Sri-Lanka og én fra India. I den totale studiepopulasjonen hadde 22 personer (36%) en BMI som tilsvarer overvekt, mens 37 (61%) hadde BMI klassifisert som fedme. Kun 2 personer hadde en normal BMI, og begge disse var sør-asiatiske. Blant de nordiske deltakerne var den laveste BMI-verdien 25,4 kg/m², mens den hos de sør-asiatiske var 21,8 kg/m². Karakteristika ved deltakerne er beskrevet i tabell 1.

Tabell 1. Deskriptiv statistikk og antropometriske målinger

	Alle individer $n=61$		Nordiske $n=42$		Sør-asiatiske $n=19$		p-verdi
	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	
Alder	55,5	9	58,1	8	49,7	9	0,002
<i>n</i> kvinner (%)*	24 (39)		14 (33)		10 (53)		
Høyde (cm)	170,4	9,8	173,5	8,8	163,4	8,4	<0,001
Vekt (kg)	92,5	17,4	99,8	15,0	76,4	10,2	<0,001
BMI (kg/m²)	31,8	5,0	33,2	4,7	28,7	4,0	<0,001
SBT (mmHg)	127,2	15,2	129,6	14,2	121,9	16,3	0,085
DBT (mmHg)	84,1	9,2	84,8	8,4	82,4	10,9	0,403

* Uttrykt som antall og prosent

De nordiske forsøkspersonene var eldre ($p<0,01$) og høyere ($p<0,001$), og de hadde høyere kroppsvekt ($p<0,001$) og BMI ($p<0,001$) sammenliknet med de sør-asiatiske. Systolisk og diastolisk blodtrykk var ikke signifikant forskjellig i de to gruppene.

Tabell 2. Diabetesparametre og lipider i en nordisk og en sør-asiatisk populasjon

	Alle individer <i>n</i> =61		Nordiske <i>n</i> =42		Sør-asiatiske <i>n</i> =19		p-verdi
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Diabetesvarighet (år)*	10	6	10	7	9	5	0,592
<i>n</i> kun kostregulert (%)**	10 (16)		10 (24)		0 (0)		
<i>n</i> medikamentelt behandlet**	51 (84)		32 (76)		19 (100)		
Fastende P-glukose (mmol/l)	10,2	7,9-13,5	9,7	7,8-12,0	11,1	8,5-14,2	0,119
HbA1c (%)	7,5	6,8-8,5	7,3	6,6-8,1	8,5	7,4-9,0	0,014
Insulinfølsomhet (GIR, mg/kg/min)	3,3	1,5-4,3	3,4	1,8-4,4	3,2	1,2-4,1	0,441
P-Kolesterol (mmol/l)	4,1	3,5-4,9	4,1	3,5-4,7	4,6	3,8-5,0	0,564
P-LDL (mmol/l)***	2,4	1,8-2,9	2,3	1,8-2,8	2,7	1,9-3,4	0,360
P-HDL (mmol/l)	1,0	0,84-1,2	1,0	0,83-1,2	0,91	0,84-1,1	0,549
P-Triglyserider (mmol/l)	1,3	0,90-1,9	1,4	0,93-1,8	1,2	0,90-2,0	0,606

* Uttrykt som gjennomsnitt og SD

** Uttrykt som antall og prosent

*** LDL ikke beregnet for en nordisk person pga. P-Triglyserider > 4,0 mmol/l

De nordiske og sør-asiatiske individene skilte seg ikke fra hverandre med hensyn på diabetesvarighet. Når det gjaldt behandling, ble ti av de inkluderte deltakerne behandlet med kost alene. 27 tok kun perorale antidiabetika, mens 24 brukte insulin, med eller uten tillegg av antihyperglykemisk medikasjon per os. Tabell 2 viser mål på glukosemetabolisme og lipider. Det var ingen signifikant forskjell i insulinfølsomhet (GIR), P-glukose, P-kolesterol, P-LDL, P-HDL eller P-triglyserider mellom den nordiske og den sør-asiatiske gruppen. HbA1c var 7,3% i den nordiske deltakerpopulasjonen, mot 8,5% i den sør-asiatiske. Denne forskjellen mellom gruppene er signifikant med $p=0,014$. At de sør-asiatiske personene har høyere HbA1c til tross for lavere gjennomsnittsalder og lik varighet av sykdom, kan tyde på at de får diabetes i yngre alder og er dårligere regulert.

3.2 Vitamin D-målinger

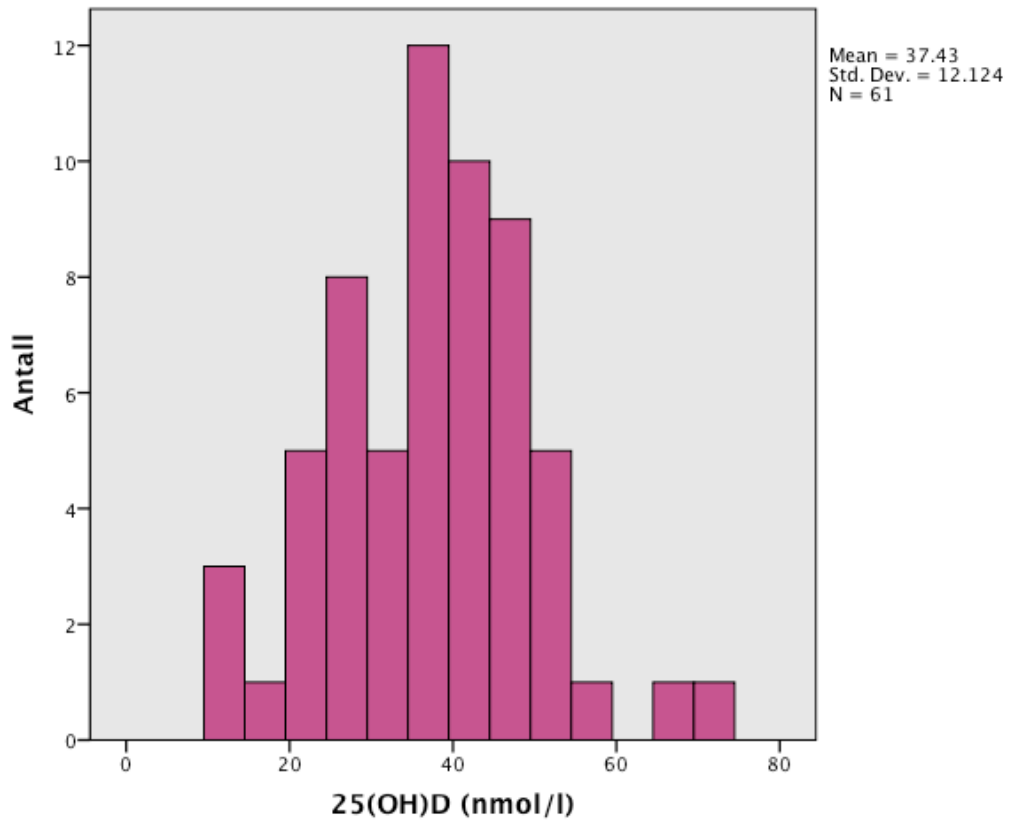
Ved randomisering hadde 46 av forsøkspersonene S-25(OH)D-verdier tilsvarende moderat (25-50 nmol/l) mangel. Ni hadde alvorlig (< 25 nmol/l) vitamin D-mangel, hvorav to personer hadde svært alvorlig mangel ($< 12,5$ nmol/l). De resterende seks deltakerne hadde verdier av S-25(OH)D over 50 nmol/l, noe som avviker fra målinger gjort ved screeningundersøkelsen, da alle deltakerne som ble inkludert hadde verdier av vitamin D som ble klassifisert som mangel. Ved randomisering var S-ionisert kalsium under 1,35 mmol/l hos alle personene bortsett fra én, som hadde denne grenseverdien. S-PTH varierte mellom 0,8 og 8,9 pmol/l. Se tabell 3. Sammenliknet med den nordiske gruppen, var S-25(OH)D signifikant lavere blant de sør-asiatiske individene ($p<0,01$). Det var ingen signifikant forskjell mellom de to studiepopulasjonene når det gjaldt S-ionisert kalsium eller S-PTH.

Tabell 3. Serumnivåer av 25(OH) vitamin D, ionisert Ca og PTH i en nordisk og en sør-asiatisk populasjon

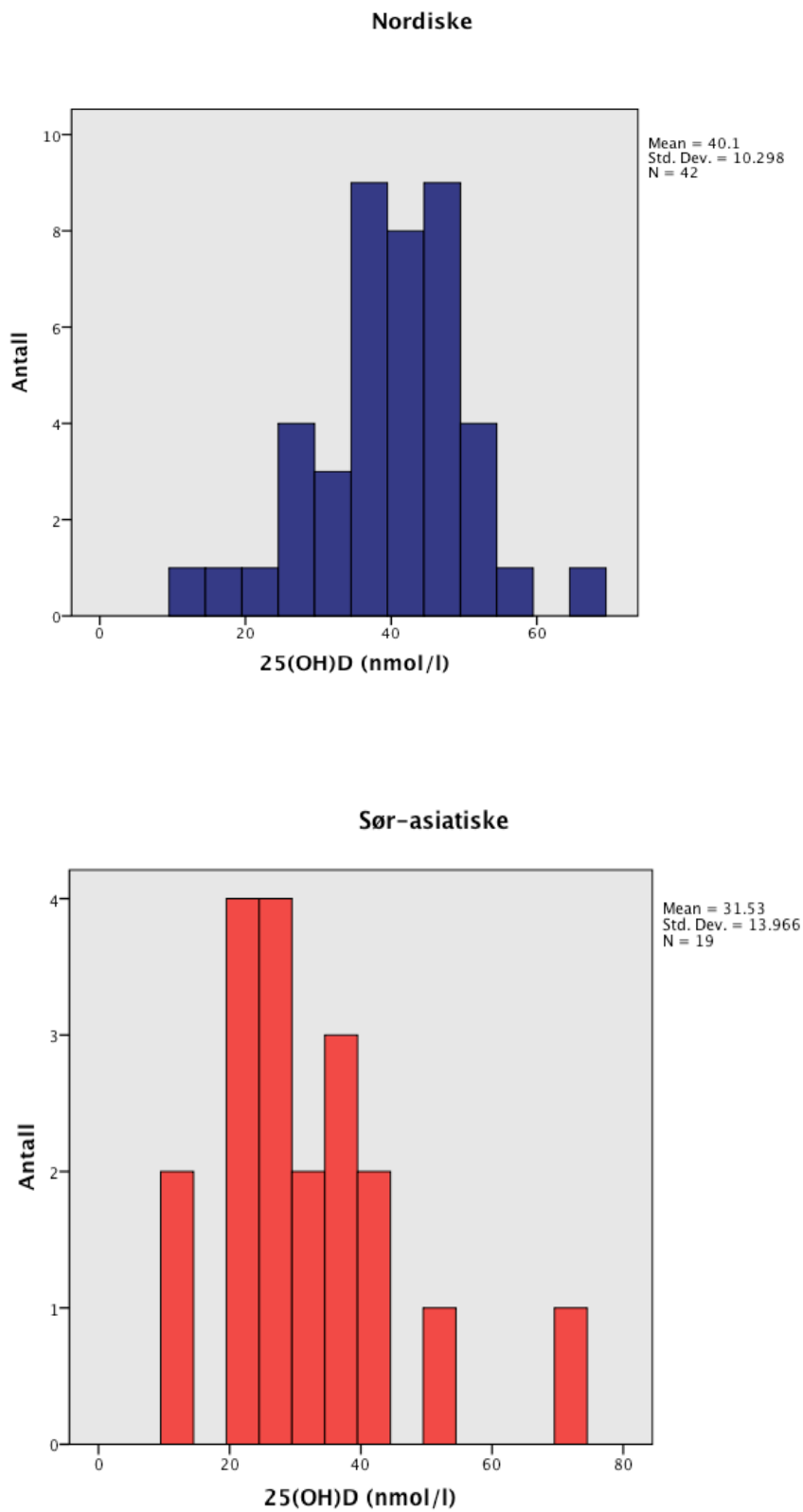
	Alle individer <i>n=61</i>		Nordiske <i>n=42</i>		Sør-asiatiske <i>n=19</i>		p-verdi
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
S-25(OH) vitamin D (nmol/l)	38,0	28,0-45,0	40,5	35,0-46,8	28,0	22,5-38,0	0,003
S-Ionisert Ca (mmol/l)*	1,22	1,19-1,26	1,22	1,19-1,26	1,22	1,18-1,27	0,566
S-PTH (pmol/l)	4,1	2,8-5,4	4,0	2,5-5,0	4,7	3,4-5,9	0,147

* Mangler data for to nordiske og en sør-asiatisk forsøksperson

Figur 1. Histogram over fordeling av verdier for S-25(OH)D målt ved randomisering for den totale studiepopulasjonen.



Figur 2. Histogram over fordeling av verdier for S-25(OH)D målt ved randomisering separat for nordiske og sør-asiatiske personer.



Figur 1 viser fordelingen av S-25(OH)D-verdiene totalt for hele studiepopulasjonen, mens den i figur 2 vises separat for de nordiske og sør-asiatiske personene.

3.3 Mål på fedme

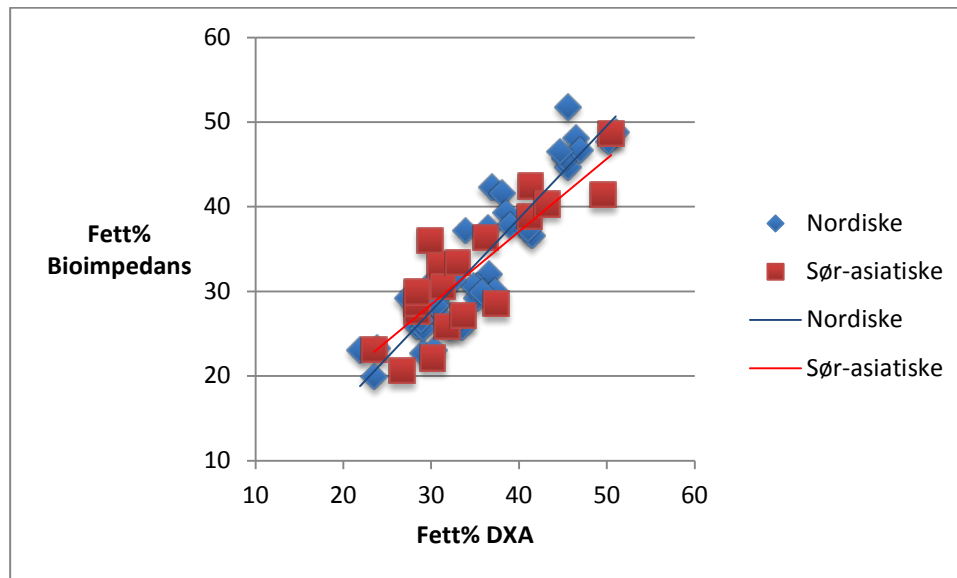
Det er ikke funnet noen signifikant forskjell i midje-hofte-ratio eller fettprosent mellom deltakerne av nordisk og sør-asiatisk etnisitet. Dette gjelder for måling av fettprosent utført både med bioimpedans og DXA. De nordiske forsøkspersonene har imidlertid høyere fettfri masse ($p < 0,001$ ved måling med bioimpedans og DXA) og høyere fettmasse ($p < 0,001$) enn de sør-asiatiske, noe som mest sannsynlig er en følge av den høyere totalmassen hos de nordiske individene. Totale verdier fra måling av kroppssammensetning er vist i tabell 4.

Tabell 4. Mål på fedme og kroppssammensetning, totale verdier

	Alle individer <i>n</i> =61		Nordiske <i>n</i> =42		Sør-asiatiske <i>n</i> =19		p-verdi
	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	
Vekt (kg)	92,5	17,4	99,8	15,0	76,4	10,2	<0,001
BMI (kg/m²)	31,8	5,0	33,2	4,7	28,7	4,0	<0,001
Midje-hofte-ratio	1,0	0,08	1,0	0,08	1,0	0,09	0,142
Bioimpedans fett%	33,3	8,3	33,7	8,6	32,3	7,6	0,531
Bioimpedans fettfri masse (kg)	60,8	12,8	65,3	11,9	50,9	8,8	<0,001
DXA fett%	35,2	7,3	35,5	7,2	34,5	7,6	0,628
DXA fettfri masse (g)	59542,9	11151,1	63828,7	9758,3	50069,2	7745,3	<0,001
DXA fettmasse (g)	32844,9	10132,3	35595,0	10043,6	26765,7	7468,9	<0,001

I figur 3 er det en framstilling av hvor godt samsvar det er mellom bioimpedans og DXA når det gjelder måling av fettprosent. Korrelasjonen var god for totalpopulasjonen, $r=0,863$, $p<0,001$, for nordiske $r=0,901$, $p<0,001$, for sør-asiater $r=0,767$, $p<0,001$.

Figur 3. Samsvar mellom målemetodene for fettprosent.



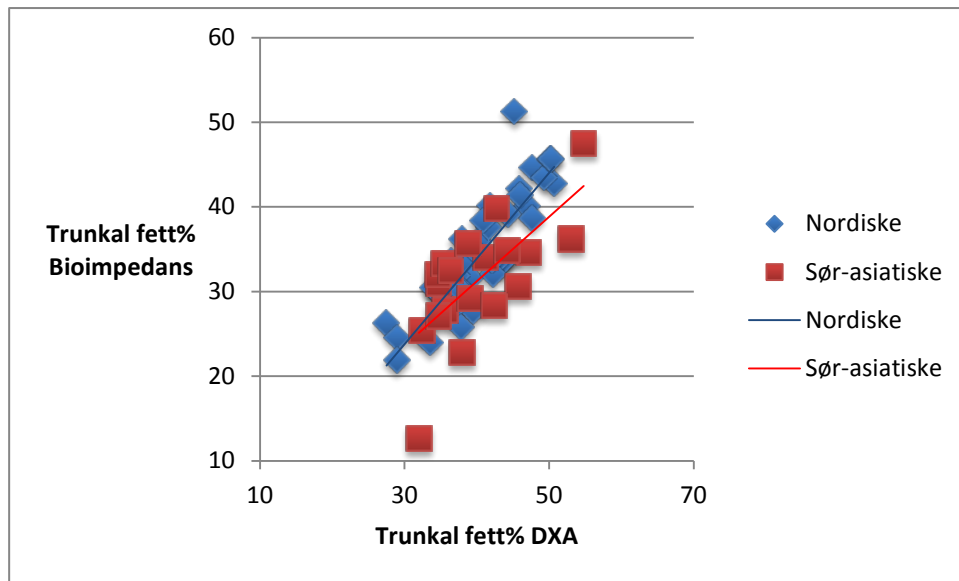
Måleverdier for sammensetningen i de ulike kroppsregionene viser at de nordiske personene i gjennomsnitt har høyere fettmasse enn de sør-asiatiske i alle regioner ($p=0,05$ - $p<0,001$), målt med bioimpedans og DXA (tabell 5). Forskjellen er høysignifikant med $p<0,001$ når det gjelder fettmasse i trunkus. Når man ser på trunkal fettprosent, finner man imidlertid ikke noen signifikant forskjell mellom gruppene.

Tabell 5. Mål på kroppssammensetning, regionale verdier

	Alle individer <i>n=61</i>		Nordiske <i>n=42</i>		Sør-asiatiske <i>n=19</i>		p-verdi
	Gjennomsnitt	SD	Gjennomsnitt	SD	Gjennomsnitt	SD	
BIA* fettmasse h ben (kg)	5,2	2,3	5,5	2,5	4,4	1,6	0,048
BIA fettmasse v ben (kg)	5,1	2,3	5,4	2,4	4,3	1,6	0,040
BIA fettmasse h arm (kg)	1,7	0,77	1,8	0,81	1,3	0,49	0,001
BIA fettmasse v arm (kg)	1,8	0,86	2,0	0,91	1,3	0,55	0,001
BIA fettmasse trunkus (kg)	17,1	5,3	18,8	5,0	13,2	3,6	<0,001
BIA fett% trunkus	33,4	6,9	34,3	6,7	31,3	7,1	0,133
DXA fettmasse h ben (g)	4285,4	2095,7	4683,5	2206,1	3405,3	1538,6	0,012
DXA fettmasse v ben (g)	4247,6	2101,3	4627,1	2242,3	3408,5	1478,7	0,015
DXA fettmasse h arm (g)	1903,7	645,6	2050,7	672,4	1578,8	444,5	0,002
DXA fettmasse v arm (g)	1686,2	551,8	1781,6	574,6	1475,4	441,1	0,028
DXA fettmasse trunkus (g)	19783,2	5512,7	21520,0	5202,8	15943,8	4128,2	<0,001
DXA fett% trunkus	40,3	5,9	40,4	5,7	40,2	6,6	0,894

- BIA = bioimpedans

Figur 4. Samsvar mellom bioimpedans og DXA for måling av trunkal fettprosent.



I figur 4 er det framstilt hvordan målingene av trunkal fettprosent fra bioimpedans og DXA forholder seg til hverandre, separat for den nordiske og sør-asiatiske gruppen. Korrelasjonen mellom de to metodene er på 0,801 med $p < 0,001$ for den totale populasjonen, 0,865 med $p < 0,001$ blant de nordiske og 0.684 med $p = 0,001$ hos de sør-asiatiske.

Tabell 6. Tabell over korrelasjoner mellom utvalgte fedmemål. Signifikante korrelasjoner er markert i rosa.

	BMI	WHR	DXA fett%	BIA fett%	DXA trunkal fett%	BIA trunkal fett%
BMI		r=0,383 p=0,002	r=0,693 p<0,001	r=0,593 p<0,001	r=0,699 p<0,001	r=0,635 p<0,001
WHR*	r=0,383 p=0,002		r=0,037 p=0,775	r=0,057 p=0,665	r=0,156 p=0,229	r=0,155 p=0,233
DXA fett%	r=0,693 p<0,001	r=0,037 p=0,775		r=0,863 p<0,001	r=0,953 p<0,001	r=0,848 p<0,001
BIA fett%	r=0,593 p<0,001	r=0,057 p=0,665	r=0,863 p<0,001		r=0,761 p<0,001	r=0,919 p<0,001
DXA trunkal fett%	r=0,699 p<0,001	r=0,156 p=0,229	r=0,953 p<0,001	r=0,761 p<0,001		r=0,801 p<0,001
BIA trunkal fett%	r=0,635 p<0,001	r=0,155 p=0,233	r=0,848 p<0,001	r=0,919 p<0,001	r=0,801 p<0,001	

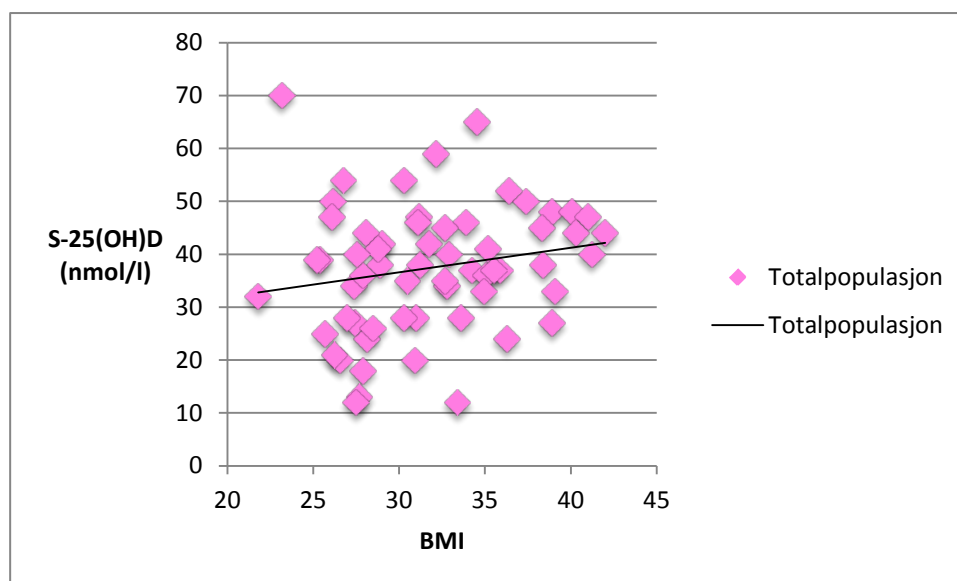
*WHR = midje-hofte-ratio

Det var godt samsvar mellom de ulike målene for fedme. BMI var signifikant korrelert med midje-hofte-ratio, total DXA, total fettprosent bioimpedans og trunkale målinger. Dårligst samsvar viste midje-hofte-ratio, som kun var signifikant korrelert med BMI og ikke de mer avanserte målemetodene for fedme.

3.4 Sammenhengen mellom vitamin D og fedme

Det var ingen sammenheng mellom S-25(OH)D og noen av fedmeparametrene som ble brukt i DIVINE-studien når man så på alle deltakerne under ett, tabell 7. S-25(OH)D var grensesignifikant korrelert med BMI, $r=0,229$, $p=0,076$.

Figur 5. Grensesignifikant korrelasjon mellom S-25(OH)D og BMI for totalpopulasjonen.



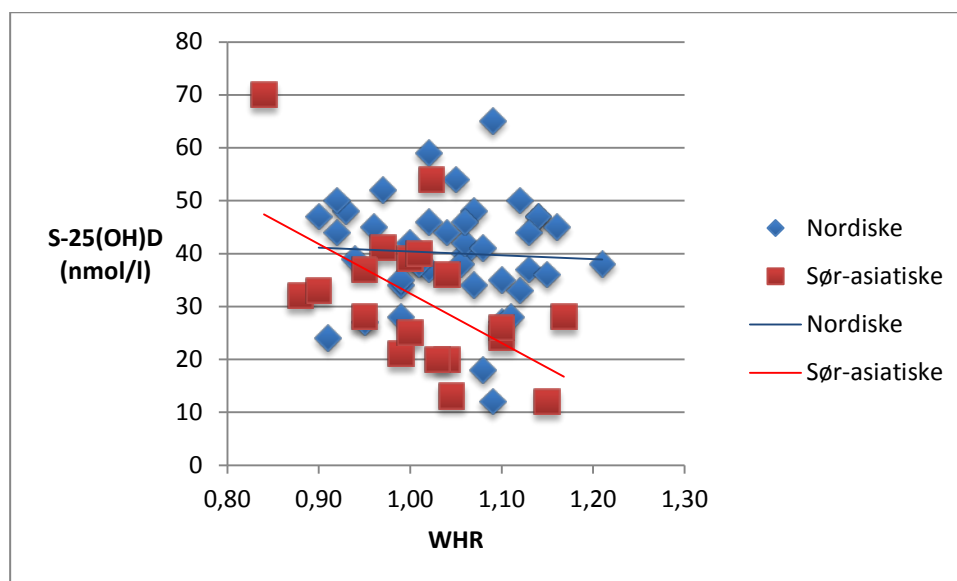
Tabell 7. Sammenhengen mellom S-25(OH)D og utvalgte fedmemål. Signifikante korrelasjoner er markert i rosa.

		BMI	WHR	DXA fett%	BIA fett%	DXA trunkal fett%	BIA trunkal fett%
Alle	S-25(OH)D	r=0,229 p=0,076	r=-0,106 p=0,415	r=0,026 p=0,843	r=0,121 p=0,351	r=-0,071 p=0,585	r=0,037 p=0,776
Nordiske	S-25(OH)D	r=0,205 p=0,193	r=-0,081 p=0,610	r=0,046 p=0,770	r=0,157 p=0,320	r=-0,009 p=0,956	r=-0,003 p=0,986
Sør-asiatiske	S-25(OH)D	r=-0,130 p=0,596	r=-0,547 p=0,015	r=0,008 p=0,974	r=0,070 p=0,776	r=-0,213 p=0,381	r=-0,022 p=0,929

Spearman´s rho er brukt for å beregne korrelasjonene.

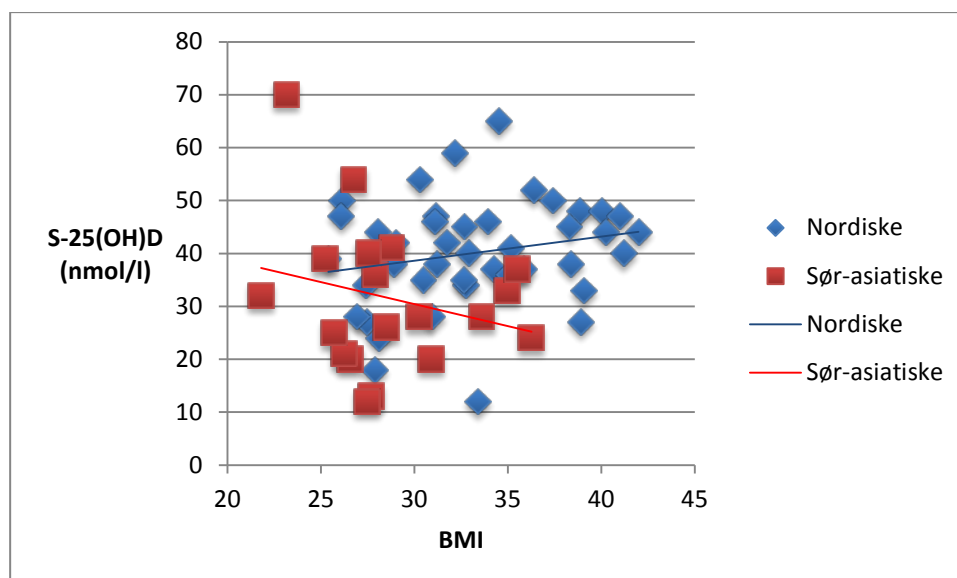
Sammenhengen mellom S-25(OH)D og fedmemålene var ulik mellom personer av nordisk og sør-asiatisk opprinnelse. Det var en signifikant negativ korrelasjon på 0,547 (p= 0,015) mellom S-25(OH)D og midje-hofte-ratio hos de sør-asiatiske personene. I den nordiske gruppen eller for studiepopulasjonen sett under ett var det ingen slik korrelasjon, figur 6.

Figur 6. Korrelasjon mellom S-25(OH) vitamin D målt ved randomisering og midje-hofte-ratio.



Vitamin D var ikke signifikant korrelert med BMI eller livvidde, verken totalt eller separat i en av gruppene. For BMI var korrelasjonen for de nordiske deltakerne 0,205 ($p=0,19$), for de sør-asiatiske -0,130 ($p=0,60$), se figur 7.

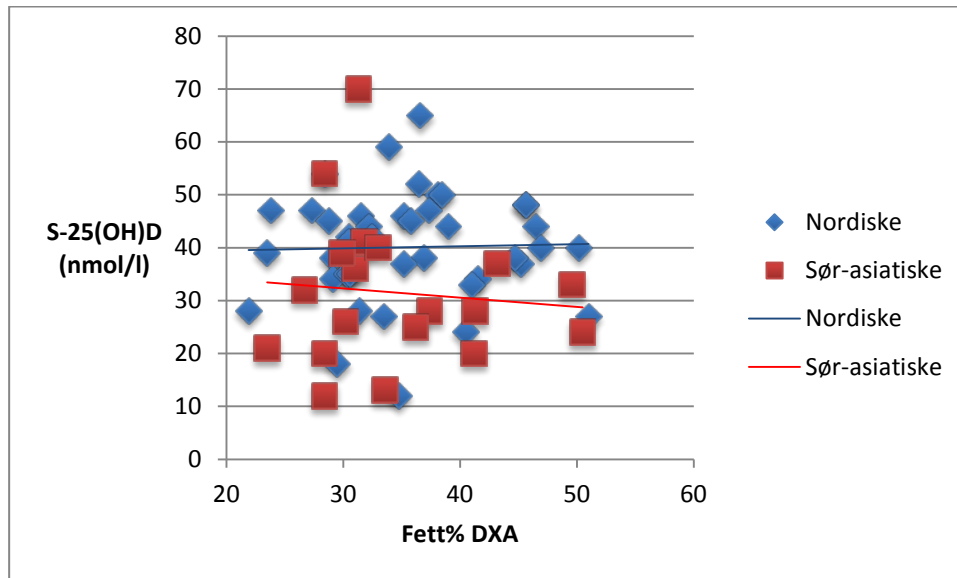
Figur 7. Ikke-signifikant korrelasjon mellom S-25(OH)D og BMI.



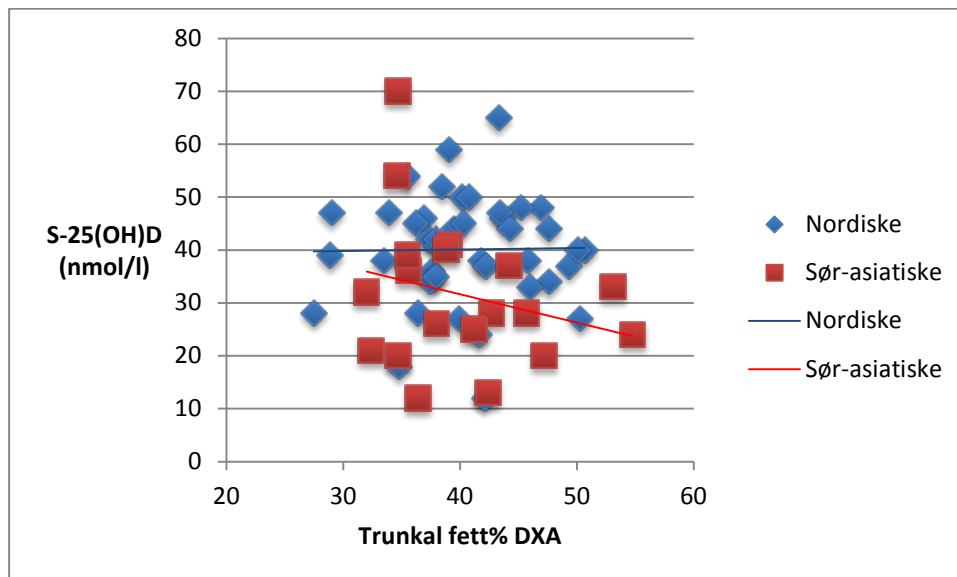
Serumnivåer av 25(OH) vitamin D viste ikke signifikante korrelasjoner til fettprosent, trunkal fettprosent, fettfri masse eller fettmasse (data ikke vist for fettmasse). Figur 8 viser korrelasjonen ($r=0,26$) mellom S-25(OH)D og fettprosent målt ved DXA. Denne er ikke

statistisk signifikant, med $p=0,84$. I figur 9 fremstilles den ikke-signifikante korrelasjonen mellom vitamin D og trunkal fettprosent ($r=-0,071$, $p=0,59$).

Figur 8. Ikke-signifikant korrelasjon mellom S-25(OH)D og fett% målt ved DXA.



Figur 9. Ikke-signifikant korrelasjon mellom S-25(OH)D og trunkal fett% målt ved DXA.



Videre ble det ikke observert noen korrelasjoner mellom nivåer av vitamin D og alder, diabetesvarighet, fastende P-glukose, HbA1c eller insulinfølsomhet (GIR) (data ikke vist).

4 Diskusjon

Hovedfunnet i denne studien var at det ikke var sammenheng mellom S-25(OH)D og noen av fedmeparametrene som ble brukt i DIVINE-studien. Hos de sør-asiatiske forsøkspersonene ble det observert en signifikant negativ korrelasjon mellom S-25(OH) vitamin D og midje-hofte-ratio ($r=-0,547$, $p= 0,015$). For den nordiske så vel som for den totale deltakergruppen var det en svak negativ korrelasjon mellom S-25(OH)D og midje-hofte-ratio, men denne var ikke signifikant.

S-25(OH)D var grensesignifikant korrelert med BMI, $p=0,07$, hos de 61 inkluderte personene av nordisk og sør-asiatisk etnisitet med type 2 diabetes. At det ikke ble funnet noen signifikant korrelasjon mellom serumnivåer av 25(OH)D og BMI, verken totalt eller separat i de to etniske kohortene, er i motsetning til hva som er vist i flere studier (16, 44, 45). Årsaken til dette kan være at det er baseline-dataene fra DIVINE-studien som brukes i denne oppgaven, noe som gjør det til en tverrsnittsstudie. Det kan derfor være vanskelig å oppdage en eventuell korrelasjon. Alle deltakerne i studien hadde vitamin D-mangel da de ble inkludert og var overvektige, noe som gjør spennet i populasjonen liten, og dermed ytterligere begrenser muligheten til å oppdage en korrelasjon mellom S-25(OH)D og BMI.

Korrelasjonen mellom vitamin D og BMI for den totale deltakerpopulasjonen er positiv. Det er den også i den nordiske gruppen, mens den er negativ blant de sør-asiatiske personene. Den positive korrelasjonen er ikke i samsvar med det som er en aktuell hypotese og som rapporteres i flere studier, nemlig at lave nivåer av vitamin D er forbundet med overvekt og fedme (44, 45). I en studie av Cheng *et al.* er det imidlertid funnet en negativ assosiasjon mellom nivåer av 25(OH)D og visceralt fettvev innen ulike BMI-kategorier, selv blant individer med lav BMI (46). Man kunne tenke seg at de nordiske personene hadde større grad av abdominal fedme og at dette, heller enn BMI, korrelerte negativt med vitamin D. I denne oppgaven er det imidlertid ikke funnet noen signifikant forskjell mellom de etniske gruppene når det gjelder midje-hofte-ratio eller trunkal fettprosent, og både for den totale og den nordiske populasjonen er det en ikke-signifikant positiv korrelasjon mellom vitamin D og livvidde. Trunkal fettprosent målt ved bioimpedans og DXA er ikke korrelert med S-25(OH)D for de nordiske personene eller totalt. Blant de sør-asiatiske forsøkspersonene korrelerer både BMI, livvidde, disse to ikke signifikant, og midje-hofte-ratio negativt med S-25(OH)D, og dette stemmer dermed overens med annen litteratur. Hos disse kan det derfor

synes som om både overvekt/ fedme og sentral fedme henger sammen med vitamin D-nivåer. Sulistyoningrum og medarbeidere fant at sør-asiater har større mengde visceralt fettvev enn europeere, og at denne typen fettvev, sammenliknet med annen type fettvev, kan spille en rolle i å bestemme plasmakonsentrasjoner av 25(OH)D (47). De sier videre at dette kan være en årsak til de lavere nivåene av vitamin D observert hos sør-asiater. I denne oppgaven fant vi at de sør-asiatiske personene hadde signifikant lavere nivåer av S-25(OH)D enn de nordiske. I en studie av Kabadi *et al.* kommer det frem at sentral fedme og utilstrekkelige nivåer av vitamin D virker sammen og forsterker risikoen for insulinresistens (48). I vår studie ble det funnet en grensesignifikant ($p=0,056$) negativ korrelasjon mellom midje-hofte ratio og insulinfølsomhet målt ved GIR, noe som viser at det kan være en sammenheng mellom abdominal fedme og insulinresistens. De etniske forskjellene, og forholdene mellom S-25(OH)D og BMI, livvidde og midje-hofte-ratio, samt andre fedmemål, kan indikere sammenhenger som bør studeres i en større populasjon.

Midje-hofte-ratio, bioimpedans og DXA kan alle gi mål på trunkal fedme. I vår studie fant vi en overraskende svak korrelasjon mellom midje-hofte-ratio og de sistnevnte metodene. Det ble funnet en ikke-signifikant, positiv korrelasjon mellom midje-hofte-ratio og trunkal fettprosent målt ved bioimpedans på bare 0,155. For midje-hofte-ratio og DXA var den ennå svakere, $r=0,037$, heller ikke denne signifikant. Da bioimpedans og DXA vurderes som mer nøyaktige metoder med tanke på vurdering av kroppssammensetning og fordeling av fedme, kan man sette spørsmålsteget ved hva den tidligere nevnte negative korrelasjonen mellom midje-hofte-ratio og S-25(OH)D kan gi av informasjon.

Styrken til denne studien lå særlig i at det ble brukt anerkjente og nøyaktige målemetoder for å vurdere fedme. DXA er et nyttig diagnostisk verktøy for å måle kroppssammensetning (49). At det ble funnet et så stort samsvar mellom disse metodene medvirker til at man kan stole på at målingene som er gjort er riktige. I analysene av data er flere av beregningene utført både i Excel 2011 og i SPSS. Videre styrker det studien at studiepopulasjonen var klart definert av inklusjons- og eksklusjonskriterier. Alle deltakerne hadde vitamin D-mangel, og personer av både nordisk og sør-asiatisk etnisitet ble inkludert. Baseline-data fra hele 61 individer var tilgjengelig for analyse. Inndeling etter etnisitet ga imidlertid færre personer i hver gruppe, noe som medførte at den statistiske evnen til å oppdage sammenhenger ble begrenset. Det kan heller ikke etableres noen årsakssammenhenger ut fra denne studien, da det er data fra ett tidspunkt som analyseres.

5 Konklusjon

Det var ingen sammenheng mellom S-25(OH)D og noen av de fedmeparametrene som ble undersøkt i DIVINE-studien. Det ble imidlertid funnet en negativ korrelasjon mellom S-25(OH) vitamin D og midje-hofte-ratio blant personene av sør-asiatisk etnisitet. Denne korrelasjonen var statistisk signifikant. Det ble ikke funnet en liknende korrelasjon i gruppen av nordiske personer, og heller ikke i den totale studiepopulasjonen fant man at S-25(OH)D og midje-hofte-ratio korrelerte signifikant. Videre ble det ikke funnet noen assosiasjon mellom verdier av vitamin D og andre mål på fedme og fettfordeling, som BMI, livvidde, fettprosent, trunkal fettprosent, fettfri masse eller fettmasse, verken totalt eller mellom gruppene. Det kan være etniske forskjeller i forholdet mellom S-25(OH) vitamin D og de ulike fedmemålene, og dette bør undersøkes nærmere i større studier med individer fra forskjellige etniske grupper.

6 Litteraturliste

1. World Health Organization. Diabetes.
2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>. 23.08.12.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas.
2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. 23.08.12.
3. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer. DIABETES: Forebygging, diagnostikk og behandling. 2009. <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-diabetes/Publikasjoner/Nasjonal-faglig-retningslinje-Diabetes-fullversjon.pdf>.
4. K. J. Chang-Chen, Mullur R., Bernal-Mizrachi E. Beta-cell failure as a complication of diabetes. Rev Endocr Metab Disord 2008 Dec;9(4):329-43.
5. S. K. Kota, Meher L. K., Jammula S., Kota S. K., Modi K. D. Genetics of type 2 diabetes mellitus and other specific types of diabetes; its role in treatment modalities. Diabetes Metab Syndr 2012 Jan;6(1):54-8.
6. Folkehelseinstituttet. Diabetes - faktaark med helsestatistikk.
2012. http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,4577:1:0:0:::0:0&MainLeft_6039=6041:70814:15,4577:1:6043:1:::0:0.
23.08.12.
7. The Merck Manual. Vitamin D.
2007. http://www.merckmanuals.com/professional/nutritional_disorders/vitamin_deficiency_dependency_and_toxicity/vitamin_d.html?qt=&sc=&alt. 23.08.12.
8. Wikipedia. Vitamin D. http://no.wikipedia.org/wiki/Vitamin_D. 23.08.12.
9. Guyton & Hall. In: Hall JE, editor. Medical Physiology. 11 ed: Elsevier Saunders; 2006. p. 983-5.
10. Mark L. Stroud. Vitamin D Australian Family Physician 2008 37(12):4.
11. UpToDate. Overview of vitamin D.
2012. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?source=search_result&search=vitamin+d&selectedTitle=1%7E150. 23.08.12.
12. C. Cade, Norman A. W. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. Endocrinology 1986 Jul;119(1):84-90.
13. A. W. Norman, Frankel J. B., Heldt A. M., Grodsky G. M. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science 1980 Aug 15;209(4458):823-5.

14. B. L. Nyomba, Bouillon R., De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984 Jul;115(1):191-7.
15. C. Gagnon, Lu Z. X., Magliano D. J., Dunstan D. W., Shaw J. E., Zimmet P. Z., et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Jun;97(6):1953-61.
16. B. Garanty-Bogacka, Syrenicz M., Goral J., Krupa B., Syrenicz J., Walczak M., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol Pol* 2011 62(6):506-11.
17. J. Mitri, Muraru M. D., Pittas A. G. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011 Sep;65(9):1005-15.
18. M. F. Holick, Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A., Heaney R. P., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jul;96(7):1911-30.
19. Norsk Helseinformatikk. Vitamin D-mangel. 2011. <http://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-nering/nering-og-vitaminer/vitamin-d-mangel-14515.html>. 23.08.12.
20. M. F. Holick. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
21. G. Tamer, Mesci B., Tamer I., Kilic D., Arik S. Is vitamin D deficiency an independent risk factor for obesity and abdominal obesity in women? *Endokrynol Pol* 2012 63(3):196-201.
22. C. P. Earthman, Beckman L. M., Masodkar K., Sibley S. D. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012 Mar;36(3):387-96.
23. M. J. Soares, She-Ping-Delfos W. L. Postprandial energy metabolism in the regulation of body weight: is there a mechanistic role for dietary calcium? *Nutrients* 2010 Jun;2(6):586-98.
24. K. Brazdilova, Dlesk A., Koller T., Killinger Z., Payer J. Vitamin D deficiency - a possible link between osteoporosis and metabolic syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2012 113(7):412-6.
25. B. Caan, Neuhouser M., Aragaki A., Lewis C. B., Jackson R., LeBoff M. S., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med* 2007 May 14;167(9):893-902.

26. M. Sneve, Figenschau Y., Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008 Dec;159(6):675-84.
27. D. P. Trivedi, Doll R., Khaw K. T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003 Mar 1;326(7387):469.
28. P. Coney, Demers L. M., Dodson W. C., Kunselman A. R., Ladson G., Legro R. S. Determination of vitamin D in relation to body mass index and race in a defined population of black and white women. *Int J Gynaecol Obstet* 2012 Oct;119(1):21-5.
29. P. A. Nsiah-Kumi, Erickson J. M., Beals J. L., Ogle E. A., Whiting M., Brushbreaker C., et al. Vitamin D insufficiency is associated with diabetes risk in Native American children. *Clin Pediatr (Phila)* 2012 Feb;51(2):146-53.
30. R. Goswami, Mishra S. K., Kochupillai N. Prevalence & potential significance of vitamin D deficiency in Asian Indians. *Indian J Med Res* 2008 Mar;127(3):229-38.
31. A. M. Renzaho, Halliday J. A., Nowson C. Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: a systematic review. *Nutrition* 2011 Sep;27(9):868-79.
32. A. Misra, Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: South Asians vs White Caucasians. *Int J Obes (Lond)* 2011 Feb;35(2):167-87.
33. M. Reimann, Schutte A. E., Schwarz P. E. Insulin resistance -- the role of ethnicity: evidence from Caucasian and African cohorts. *Horm Metab Res* 2007 Dec;39(12):853-7.
34. UpToDate. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. 2012. http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes-mellitus?source=search_result&search=diabetes+type+2+risk&selectedTitle=1%7E150. 23.08.12.
35. UpToDate. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). 2011. http://www.uptodate.com/contents/the-metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x?source=search_result&search=metabolic+syndrome&selectedTitle=1%7E150. 23.08.12.
36. World Health Organization. Obesity and overweight. 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. 23.08.12.
37. UpToDate. Screening for and clinical evaluation of obesity in adults. 2012. <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-and-clinical-evaluation-of-obesity-in->

[adults?source=search_result&search=obesity+definition&selectedTitle=1%7E150 - H8.](#)
23.08.12.

38. UpToDate. Measurement of body composition in children.
2012. <http://www.uptodate.com/contents/measurement-of-body-composition-in-children?source=preview&anchor=H6&selectedTitle=2~83 - H6>. 23.08.12.

39. GE Healthcare. Lunar DXA body Composition.
2012. <http://www.gehealthcare.com/euen/bone-densitometry/products/applications/bodycomposition/index.html>. 18.09.12.

40. Tanita. BC-418 Segmental Body Composition Analyzer.
2011. <http://www.tanita.com/es/bc-418/>. 14.09.12.

41. Oslo universitetssykehus Hormonlaboratoriet. Vitamin D, 25-OH i serum.
2012. <http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/avdelinger/hormonlaboratoriet/analyser/Sider/vitamin-d-25-oh-i-serum.aspx>. 18.09.12.

42. Først medisinsk laboratorium. S-Vitamin D. 2012. <http://www.furst.no/analyse-og-klinikk/analyser/vitamin-d/>. 18.09.12.

43. B. Vohnout, Vachulova A., Blazicek P., Dukat A., Fodor G., Lietava J. Evaluation of alternative calculation methods for determining LDL cholesterol. Vnitr Lek 2008 Oct;54(10):961-4.

44. X. M. Mai, Chen Y., Camargo C. A., Jr., Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. Am J Epidemiol 2012 May 15;175(10):1029-36.

45. A. T. McGill, Stewart J. M., Lithander F. E., Strik C. M., Poppitt S. D. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. Nutr J 2008 7(4).

46. S. Cheng, Massaro J. M., Fox C. S., Larson M. G., Keyes M. J., McCabe E. L., et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. Diabetes 2010 Jan;59(1):242-8.

47. D. C. Sulistyoningrum, Green T. J., Lear S. A., Devlin A. M. Ethnic-specific differences in vitamin d status is associated with adiposity. PLoS One 2012 7(8):e43159.

48. S. M. Kabadi, Lee B. K., Liu L. Joint Effects of Obesity and Vitamin D Insufficiency on Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: Results from the NHANES 2001-2006. Diabetes Care 2012 Oct;35(10):2048-54.

49. R. J. Toombs, Ducher G., Shepherd J. A., De Souza M. J. The impact of recent technological advances on the trueness and precision of DXA to assess body composition. *Obesity (Silver Spring)* 2012 Jan;20(1):30-9.