



UiO : Det medisinske fakultet

Vitamin D-mangel og autoimmun sykdom

- *Finnes det noen sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom?*

En litteraturstudie



Line Veiteberg

Det medisinske fakultet
Våren 2014

UNIVERSITETET I OSLO

Veileder: Erik Fink Eriksen: Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo Universitetssykehus HF.

Copyright: Line Veiteberg

År: 2014

Tittel: Vitamin D-mangel og autoimmun sykdom
- Finnes det noen sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun
thyroideasykdom?

Forfatter: Line Veiteberg

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

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Background: Vitamin D-synthesis in skin, due to UVB radiation from sun, is the predominating source of vitamin D. Fatty fish and cod liver oil are also sources rich in vitamin D, but contribute far less than production in the dermis. The best known function of Vitamin D is to elevate the plasma levels of calcium and phosphate, both substrates necessary for mineralization of bone. Vitamin D deficiency is a common condition in the population, and is well known to increase the risk of osteoporosis. Lately, vitamin D has been implicated in the development of a lot of common diseases including autoimmune disorders.

Objective: The aim of this thesis was therefore to examine the evidence for a relation between vitamin D deficiency and the development of autoimmune disease, in particular autoimmune thyroid disease.

Methods: Literature search

Results: The data emerging on possible associations between vitamin D deficiency are conflicting, with some studies reporting a clear association and others showing no relationship.

Conclusion: Numerous studies have shown an association between vitamin D deficiency and autoimmune hypo- and hyperthyroid diseases. Negative studies have been published too, and there is no evidence for vitamin D supplementation reducing the risk of these diseases. Additional interventional studies are required to conclude whether there is an association between vitamin D deficiency and autoimmune diseases. This will be essential in order to transfer the results into clinical practice.

Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon	4
2	Bakgrunn	5
2.1	Generelt om vitamin D	5
2.1.1	Absorpsjon	5
2.1.2	Omsetning	6
2.1.3	Virkning	6
2.1.4	Lagring	7
2.1.5	Ekskresjon	7
2.1.6	Toksisitet	7
2.2	Vitamin D status	7
2.2.1	Geografiske ulikheter i vitamin D-status	8
2.2.2	Sosiale ulikheter i vitamin D-status	9
2.3	Vitamin D-mangel	9
2.3.1	Hva er mangel?	9
2.3.2	Adekvat inntak for tilfredsstillende serumnivåer	9
2.3.3	Årsaker til mangel og risikogrupper	10
2.4	Vitamin D og immunsystemet	10
2.5	Autoimmunitet	11
2.5.1	Autoimmun thyroideasykdom	12
2.5.2	Graves' sykdom	13
2.5.3	Hashimotos tyreoiditt	14
3	Metode	15
4	Resultater	16
4.1	Vitamin D-mangel og autoimmun sykdom	16
4.1.1	Er det sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun sykdom?	16
4.1.2	Kan tilskudd av vitamin D redusere risikoen for utviklingen av autoimmun sykdom eller påvirke forløpet?	17
4.2	Vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom	18
4.2.1	Er det sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom? 18	
Kasus kontroll studie; - ingen sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom		21
Serumnivåer av vitamin D er lavere, og assosiert med thyroid-volum, hos pasienter med nydiagnostisert Graves' sykdom		22
Vitamin D-status hos barn med Hashimotos tyreoiditt		23
4.2.2	VDR-reseptorpolymorfisme og autoimmun thyroideasykdom; - en metaanalyse	23
5	Diskusjon	24
6	Konklusjon	26
7	Litteraturliste	27

1 Introduksjon

Det har i løpet av de siste årene vært økende oppmerksomhet rundt viktigheten av vitamin D og sammenhengen mellom vitamin D-mangel og utvikling av ulike folkesykdommer som kardiovaskulær sykdom, osteoporose og cancer. Ikke bare er det en økende interesse blant forskere, men også den allmenne befolkning har fått en økende bevissthet rundt vitamin D. Årsaken til dette kan blant annet antas å være at det er en økt mediefokusering rundt viktigheten av vitamin D, da det for tiden forskes mye på området. Beste kilde til vitamin D er sollys, og det er svært sjelden man ved kost alene klarer å sikre seg et tilstrekkelig vitamin D-inntak. Samtidig som det fokuseres på viktigheten av vitamin D, kommer det stadig motargumenter i form av at soling er skadelig, blant annet fordi det øker risikoen for hudkreft.

Det er allmenn kjent at inadequate nivåer av vitamin D er utbredt blant befolkningen, og mange faller inn under grensen ”mangel”. Helsedirektoratet har i disse dager kommet med nye retningslinjer for daglig inntak av vitamin D, og det vurderes også å øke nedre referansegrense for vitamin D-status i blod. Dersom dette gjøres, vil det kunne føre til at ytterligere flere personer faller inn under gruppen ”mangel”.

Vitamin D-mangel fører til sekundær hyperparatyreoidisme, som stimulerer benomsättning og benresorpsjon, og over tid kan dette gi svekket benhelse. Dette er sammen med nedsatt muskelfunksjon de best etablerte kliniske endepunktene som følge av vitamin D-mangel (1). Mange andre tilstander og sykdommer er imidlertid under lupen, deriblant autoimmun sykdom, som er fokus for denne oppgave. Vitamin D-mangel og autoimmun sykdom har lenge blitt hevdet å stå i en sammenheng, men er det vitenskapelig belegg for dette? Og hva er i så fall årsakssammenhengen? I denne oppgaven undersøker jeg hva vi i dag vet om sammenhengen mellom vitamin D og autoimmun sykdom, og da spesielt autoimmun thyroideasykdom.

2 Bakgrunn

2.1 Generelt om vitamin D

Vitamin D er et fettløselig vitamin og skiller seg fra andre vitaminer ved at det kan syntetiseres i huden ved hjelp av sollys (2). Dermal syntese er viktigste kilde til vitamin D hos mennesker. 7-dehydrokolesterol i huden blir omgjort til previtamin D₃ og videre til vitamin D₃ (kolekalsiferol) ved hjelp av UVB-lys. Det blir av den grunn produsert mest vitamin D under vår- og sommermånedene. Dette systemet er svært effektivt og det er anslått at kort soleksponering av armer og ansikt tilsvarer et inntak på 200 internasjonale enheter per dag (3). Lenger tids eksponering av større hudområder kan produsere opp til 10,000 IE/døgn. Syntesens effektivitet begrenses av høy alder, pigmentering av huden, solkrem og tildekking av hud (4). Økt pigmentering av huden, solkrem og tildekking begrenser også vitamin D-syntesen (1). Det er ikke mulig å oppnå toksiske doser av vitamin D som følge av soleksponering alene.

Vitamin D finnes i to former, henholdsvis vitamin D₂ og vitamin D₃. Vitamin D₃ (kolekalsiferol) dannes i huden ved UV-stråling, og finnes i matvarer. Vitamin D får vi i hovedsak fra fet fisk og torskellever, men de små mengdene i egg og vitamin D-beriket mel og margarin bidrar også noe (5). Vitamin D₂ (ergokalsiferol) er et derivat fra ergosterol, som produseres i noen typer fytoplankton, virvelløse dyr, gjærsopper og andre sopper. Vitamin D₂ produseres hos alle disse organismene ved eksponering for UV-lys (5). Vitamin D₂ brukes som tilsetning til matvarer og som vitamin D-tilskudd (2).

2.1.1 Absorpsjon

Vitamin D blir absorbert i tynntarmen (vitamin D₂ eller vitamin D₃) sammen med annet fett i kosten (1). På grunn av de lipofile egenskapene, er absorpsjon av vitamin D avhengig av tilstedeværelse av fett i tarmlumen. Fett fører til frigjøring av gallesalter og pankreas lipase som igjen fører til dannelse av miceller som kan diffundere over i enterocytene. Videre blir vitamin D pakket inn i chylomicroner sammen med kolesterol, triglyserider, lipoproteiner og andre lipider. Chylomikronene med vitamin D kommer over i den systemiske sirkulasjonen via lymfen. Denne mekanismen sørger for hovedopptaket av vitamin D, mens en liten del vitamin D fraktes sammen med aminosyrer og karbohydrater direkte til leveren via portalsystemet.

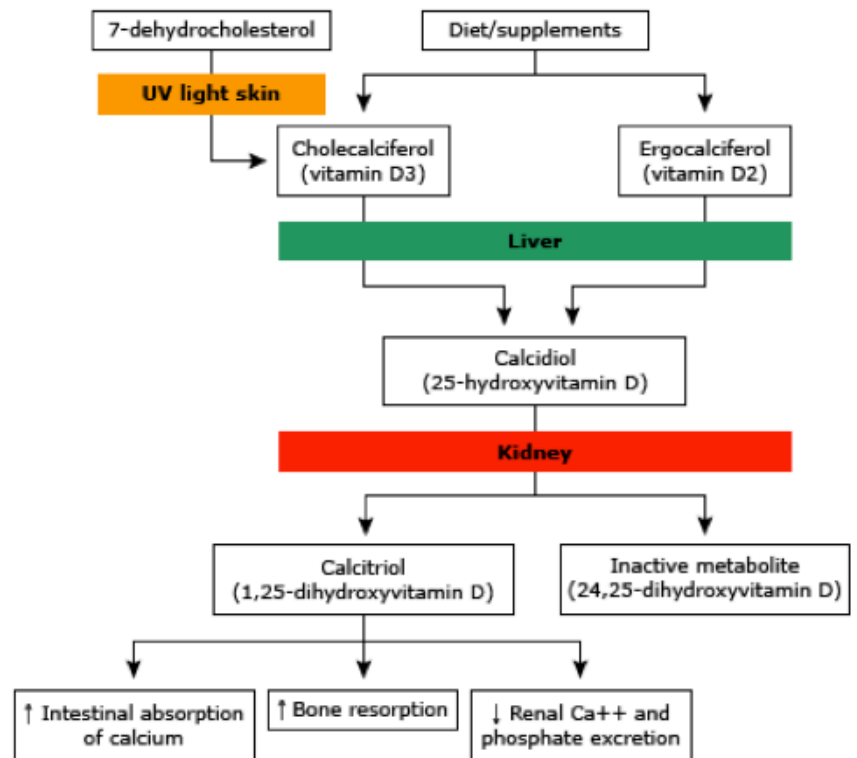
Chylomikron-lipider blir metabolisert i perifert vev i nærvær av lipoprotein lipase, hovedsakelig i fettvev (1). Under hydrolyse av chylomikron-triglyserider, kan vitamin D lagres i fettvev. Dette er en mulig forklaring på hvorfor overvektige har lavere plasmanivåer av vitamin D.

2.1.2 Omsetning

Vitamin D fra kosten blir hydroksylert i leveren av enzymet 25-hydroksylase og resulterer i dannelsen av kalsidiol som lagres i leveren. Dersom det inntas store mengder vitamin D, vil overskuddet lagres i fettvev (3) og muskel. Hvis lagringskapasiteten til disse to systemene blir overskredet, dannes det toksiske nivåer av 25(OH)D (kalsidiol) som forblir i serum.

25-hydroksyvitamin D₂ og D₃ (25OHD) fra leveren fraktes via sirkulasjonen til nyrene bundet til vitamin D-bindende protein (3). I nyretubuli blir 25(OH)D (kalsidiol) frigjort fra vitamin D-bindende protein. Her omgjøres det til det biologisk aktive kalsitriol

(1,25(OH)₂D) i nærvær av enzymet 1- α hydroksylase og til den inaktive metabolitten 24,25-(OH)₂D ved hjelp av enzymet 24- α hydroksylase.



Figur 1: Aktivering av vitamin D til kalsitriol og effekten på kalsium- og fosfathomeostasen. Resultatet er økt serumkalsium og fosfatkonsentrasjon. Kilde: Overview of vitamin D, Sassan Pazirandeh et. al, UpToDate 2014.

2.1.3 Virkning

Kalsitriols hovedoppgave er å øke plasmanivåene av kalsium og fosfat som er nødvendig for mineralisering av bein (1). Videre er normale plasmanivåer av kalsium viktig for nevro-muskulære synapser, vasodilatasjon, nervetransmisjon og hormonsekresjon. Kalsitriol fungerer som en del av det endokrine system og påvirker kalsium- og fosfathomeostasen via tre ulike mekanismer. Den første mekanismen krever ikke parathyroideahormon (PTH). Kalsitriol stimulerer absorpsjon av kalsium samt fosfat fra tynntarmen. Kalsitriol spiller også en sentral rolle i forhold til mobilisering av kalsium fra bein. Dette er en prosess som krever PTH. Det fører til en dannelse og aktivering av osteoklaster, som igjen fører til en mobilisering av kalsium fra bein. Kalsitriol stimulerer dessuten, sammen med PTH, til reabsorpsjon av kalsium i nyrene. Dette fører til en retensjon av kalsium og dermed en økning i serumkalsium når denne er lav (1).

Kalsitriol (1,25(OH)₂D) binder seg til intracellulære kjernereseptorer på målceller og regulerer gentranskripsjonen (3). Det antas at kalsitriol utøver sin virkning via en bestemt vitamin D-reseptor (VDR), som finnes i det fleste celler. Reseptoren er en steroidhormon-reseptor.

2.1.4 Lagring

Vitamin D lagres i fettvev grunnet vitaminets fettløselige egenskaper (1). Det er per i dag usikkert hvorvidt mobilisering av vitamin D fra fettvev er underlagt normale fysiologiske mekanismer. Flere studier viser at overvektige har økte lagre av vitamin D i fettvev, men at det ikke blir mobilisert til blodet i tilfredsstillende mengder ved behov, sammenliknet med normalvektige (1). Studier har også vist at personer med fedme (BMI>30) har behov for et høyere vitamin D-inntak enn normalvektige for å opprettholde adekvate serumnivåer. Denne hypotesen understøttes av studier som viser at vektreduksjon bidrar til at serumnivåer av vitamin D, 25(OH)D øker hos disse individene (6).

2.1.5 Ekskresjon

Enzymet CYP24A1 finnes i alle målceller og induseres som respons på at kalsitriol interagerer med VDR (1). CYP24A1 er hovedsakelig ansvarlig for den metabolske nedbrytningen av kalsitriol og dets forstadium, kalsidiol. CYP24A1 starter en serie reaksjoner som resulterer i produksjon av syre fra kalsitriol samt fra 24,25 (OH)₂D. Disse produktene skilles ut via gallen til feces. Små mengder skilles ut med urinen (1).

2.1.6 Toksisitet

Toksiske vitamin D-nivåer kan ikke oppnås gjennom solesponering alene (1). Toksiske nivåer oppstår først når nivået av serum-vitamin D overskrider 350-500 nmol/L (7). Dette sees nesten utelukkende bare ved for høyt inntak av vitamin D-konsentrater (for eksempel Afi-D2 Forte, 30 000 IE). Toksiske nivåer av vitamin D kan føre til hyperkalsemi, med påfølgende kalsifisering av bløtvev som følgelig kan resultere i alvorlig renal og kardiovaskulær skade. Det er ikke enighet om hva som er et for høyt inntak av vitamin D, men basert på risikoen for å utvikle hyperkalsemi har EUs Scientific Comitee on Food (2002) utarbeidet en øvre grense for inntak av vitamin D på 50 µg/dag (8). Disse retningslinjene gjelder fra og med fylte 11 år. Til sammenlikning viser de nye amerikanske anbefalingene fra Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes (USA) til en øvre forsvarlig grense på 100 µg/døgn (1). Altså er det uenighet blant fagpersoner i Europa og Amerika når det gjelder denne grensen.

2.2 Vitamin D status

Vitamin D status har blitt studert ved alle kontinenter og i de fleste land i verden (9). Ved måling av vitamin D-konsentrasjon har man kommet frem til at det er fornuftig å måle serumkonsentrasjon av kalsidiol (25(OH)D). Det er ingen fullstendig enighet om hva som er et optimalt nivå av serum-25(OH)D. De fleste forskere er enige om at serumkonsentrasjonen

av 25(OH)D bør være høyere enn 50 nmol/L. Nasjonalt råd for ernæring, i regi av Helsedirektoratet, har definert vitamin D-mangel som serum-25(OH)D under 25 nmol/L, mens verdier mellom 25-50 nmol/L klassifiseres som suboptimale (10). Tilfredsstillende serum- 25(OH)D defineres av Helsedirektoratet som nivåer over 50 nmol/L. Enkelte forskere anbefaler en nedre grense på 75 nmol/L (9). Dersom dette skulle vise seg å være riktig vil følgelig flere diagnostiseres med vitamin D-mangel.

Vitamin D-mangel manifesterer seg klinisk ved muskelsvakhet og smerter i bein, samt frakturer. Rakitt og osteomalasi, som er kliniske tilstander som følge av manglende mineralisering av henholdsvis vekstskive og beinmatrix (11) manifesterer seg hovedsakelig ved vitamin D-nivåer lavere enn 15 nmol/L (9).

Vitamin D-mangel er mest uttalt blant innvandrerbefolkningen i Norge og dette belyses i en studie av Meyer et al. (12). Her ble serum-25(OH)D målt hos en gruppe etnisk norske samt en gruppe som var født i Pakistan, men bosatt i Norge. Blant gruppen etnisk norske hadde 86% av personene serum-25(OH)D over 50 nmol/L. Til sammenlikning hadde gruppen fra Pakistan, henholdsvis 8% (menn) og 10% (kvinner), en serum-25(OH)D på over 50 nmol/L. Altså hadde hele 90% av personene fra Pakistan et serum-25(OH)D-nivå som faller inn under gruppen ”mangel”. Uavhengig av sesong, hadde etnisk norske en bedre vitamin D-status enn gruppen fra Pakistan (12).

Barn har økt risiko for kostrelatert vitamin D-mangel (13). Det sees markante forskjeller mellom barn tilhørende etniske grupper. Blant 618 barn med asiatisk opprinnelse i Storbritannia, hadde 27% serum-25(OH)D <25 nmol/L. Konsentrasjoner av serum-25(OH)D ble korrelert med inntak av vitamin D-tilskudd hos disse barna, noe som indikerer at økt hudpigmentering assosieres med mindre produksjon av vitamin D i huden.

2.2.1 Geografiske ulikheter i vitamin D-status

Det er naturlig å anta at vitamin D status er lavere hos individer i nordlige deler av Europa enn hos individer bosatt lenger sør grunnet mindre soleksponering. I Nord-Europa er sesongen for soleksponering kort, og selv i sommermånedene kan solen være lite fremtredende som en følge av overskyet vær. Det er imidlertid ikke tilfelle at vitamin D-status er lavere blant befolkningen i nordlige deler av Europa. Studier har vist at serum-25(OH)D derimot er høyere i Nord-Europa enn i Sør-Europa (9). Spesielt høye verdier sees i Norge og Sverige med henholdsvis gjennomsnittlige serumnivåer på 74,8 nmol/L og 68,7 nmol/L. Forskergruppen antar at dette skyldes et høyere inntak av fet fisk og olje fra torskelever. Gjennomsnittlige serumnivåer er basert på ulike studier. Det er ikke en klar definisjon på når disse målingene er foretatt. Spesielt i Skandinavia vil dette ha en stor innvirkning på det endelige resultatet, da serumkonsentrasjonene av vitamin D varierer i løpet av sesongen.

Studier viser også at det er relativt lave serumkonsentrasjoner av vitamin D i Spania, Italia og Hellas. Det antas at årsakene til dette er økt pigmentering i hud og unngåelse av sol, bruk av klær og solkrem og at innbyggerne i større grad oppholder seg i skyggen. (9).

Laveste nivåer av serum-25OHD i en befolkning er rapportert i Saudi Arabia, hvor eldre kvinner hadde en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon på 9 nmol/L (9). I Tyrkia og Jordan har studier vist at vitamin D-nivå har en sterk sammenheng med tildekning av hud med klær. Menn i disse landene har høyere nivåer enn kvinner, grunnet mindre tildekning av hud med klær.

2.2.2 Sosiale ulikheter i vitamin D-status

Det sees en liten sammenheng mellom antall år skolegang og vitamin D-status (Helseundersøkelsen i Oslo, HUBRO 2000-2002). Denne sammenhengen er tydeligst hos pakistanere, hvor serum-25(OH)D økte med 0,4 nmol/L for hvert år med høyere utdanning. Tydeligst var forskjellen hos pakistanske kvinner, hvor de som hadde over 12 års skolegang hadde en serum-25(OH)D som var 4 nmol/L mer enn de som hadde under 10 års skolegang (10).

2.3 Vitamin D-mangel

2.3.1 Hva er mangel?

Nedre referansegrense for vitamin D blir hos Fürst medisinske laboratorium definert som verdier under 50 nmol/L (7). Mens de fleste symptomer på klinisk vitamin D-mangel sees ved serumkonsentrasjoner av 25(OH)D lavere enn 25 nmol/L (9), er osteomalasi, myopati og sekundær hyperparatyreodisisme vist hos enkelte individer med serum-25(OH)D under 75 nmol/l. En studie foretatt av Priemel et al. viste at mineraliseringsdefekter av bein opptrer hos pasienter med serum-25(OH)D under 75 nmol/L. Pasienter med serum-25(OH)D over 75 nmol/L hadde ikke mineraliseringsdefekter. Dette er et argument som støtter at serum-25(OH)D bør være over 75 nmol/L for å opprettholde skjelettets helse (14).

2.3.2 Adekvat inntak for tilfredsstillende serumnivåer

Anbefalt daglig inntak av vitamin D for voksne i Norge ble i 2005 økt fra 5 µg til 7,5 µg per dag (10). Nordic Nutrition Recommendations (NNR), som er et regionalt samarbeid mellom ulike nordiske land (15), kom i 2012 med en anbefaling om 10 µg Vitamin D per dag for voksne og 20 µg per dag for eldre over 75 år (15). Helsedirektoratet kom i mars 2014 ut med en revidert rapport til anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet (16). Som ventet, fulgte Helsedirektoratet anbefalingene fra NNR, noe som betyr en økning av anbefalt daglig inntak av vitamin D fra 7,5 µg til 10 µg for voksne. Eldre over 75 år bør ha et daglig vitamin D-inntak på 20 µg.

Til sammenlikning er anbefalt inntak i USA 15 µg per dag (1). Det er begrensede data tilgjengelig for vitamin D-status generelt i befolkningen. Rapporten fra Helsedirektoratet fastslår at vitamin D status i Norge generelt er god, til og med bedre enn land lengre sør i

Europa. Likevel er det relativt store andeler i Norge med vitamin D-nivåer under 50 nmol/L, og denne andelen øker i vinterhalvåret.

Det er ingen enighet om hva som er det optimale serumnivået av 25(OH)D, men når det gjelder adekvat beinholdning og forebygging av frakturer anbefaler flere forskere at serum-25(OH)D bør ligge mellom 70 og 80 nmol/L (17). Ved dette nivået har man maksimal suppresjon av sirkulerende PTH. Andre studier viser at infleksjonspunktet for PTH er ved 25(OH)D-nivåer på 122 nmol/L (18).

NORKOST-undersøkelsen 2010-11, som er en landsomfattende kostholdsundersøkelse, viser at gjennomsnittlig inntak av vitaminer og mineraler fra kosten er tilfredsstillende for begge kjønn i den norske befolkning, bortsett fra vitamin D og folat som var lavere enn anbefalt inntak (19). Uten medregnet kosttilskudd, har menn et gjennomsnittlig inntak på 7 µg/dag og kvinner 5 µg/dag. Når kosttilskudd medregnes er inntaket av vitamin D henholdsvis 12 µg/dag for menn og 10 µg/dag for kvinner, som er innenfor de nye nasjonale anbefalingene på 10 µg/dag.

Andre studier viser at deler av den norske befolkning fortsatt har et lavere inntak av vitamin D enn det som er anbefalt, og vitamin D-mangel forekommer hos disse (10).

2.3.3 Årsaker til mangel og risikogrupper

Vitamin D-mangel opptrer hyppigst hos personer som i liten grad blir eksponert for sollys (13). Dette inkluderer også de som dekker seg til med klær. I tillegg opptrer mangel hos de som har et inadekvat daglig inntak. Malabsorpsjonssykdommer kan også gi vitamin D-mangel og sees blant annet ved cøliaki. Vitamin D-mangel kan også skyldes svikt i syntese, samt unormal katabolisme, men dette forekommer sjeldent.

Eldre har en lavere vitamin D-produksjon og inntaket er også lavere. Dette skyldes sannsynligvis at deres totale energiinntak går ned. Mangel på saltsyre i magesekken, som er relativt vanlig blant eldre, begrenser kalsiumabsorpsjonen. Dette forsterker den allerede svekkede absorpsjonen av kalsium som følge av vitamin D-mangel (13).

Det finnes andre grupper av befolkningen med sykdommer eller tilstander som gjør dem særlig disponert for vitamin D-mangel. Eksempler på dette er kronisk nyresyke, pasienter med mage- og tarmsykdom, gastric bypass-opererte, hospitaliserte, pasienter med cystisk fibrose og pasienter med brannskader (13). Jeg velger å ikke gå nærmere inn på disse gruppene.

2.4 Vitamin D og immunsystemet

Epidemiologiske studier har vist at vitamin D-mangel er assosiert med økt risiko for flere sykdommer, deriblant autoimmune sykdommer (20). Vitamin D antas å ha en medvirkende rolle når det gjelder utviklingen av autoimmunitet.

Det har lenge vært forsket på hvorvidt vitamin D fungerer som en fysiologisk regulator av immunsystemet (21). Senere forskning bekrefter at vitamin D har flere viktige roller når det gjelder immunsystemets funksjon (22). Det er nå kjent at enzymet 1- α hydroxylase (CYP27B1), som konverterer 25(OH)D til det biologisk aktive 25(OH) $_2$ D, finnes i flere ulike vevstyper. I tillegg virker 1,25(OH) $_2$ D flere steder i kroppen, både med intrakrin og parakrin virkning. Det er også vist at vitamin D-reseptoren (VDR) er uttrykt på flere celletyper i immunsystemet og produksjonen av CYP27B1 kontrolleres av ulike immunspesifikke faktorer. Det har senere vist seg at 1,25(OH) $_2$ D regulerer både det medfødte og det adaptive immunsystem (22)

Cellene i immunsystemet er ikke bare målceller for vitamin D-metabolitter. De har også muligheten til å aktivere eller deaktivere vitamin D-metabolitter (20). Dette viser at vitamin D også har en lokal rolle i immunsystemet.

2.5 Autoimmunitet

Autoimmunitet er en immunrespons som er rettet mot kroppens egne antigener (23). Vanligvis involverer autoimmune tilstander både T- og B-celleresponser. Nærværet av autoantistoffer, antistoffer som reagerer mot kroppens egne celler og vev, er et diagnostisk kriterium for autoimmun sykdom (23). Naturlig forekommende autoantistoffer er imidlertid vanlig hos alle immunfriske personer og kan stige uspesifikt i forløpet av sykdom eller skade. Forekomst av autoantistoffer bør derfor sees i sammenheng med genetisk informasjon og sykehistorie.

Til tross for ulik etiologi, er nærværet av selv-reaktive CD4⁺ T-lymfocytter, med få unntak felles for alle autoimmune sykdommer. Proliferasjon av humane CD4⁺ T-celler hemmes av 1,25(OH) $_2$ D (20). Thymusseleksjon er kritisk for normal T-celleutvikling og er avhengig av interaksjon med stromale celler i thymus (23). Det autoimmune regulatoriske genet, AIRE, er et autosomt recessivt gen som er ansvarlig for antigenpresentasjon av flere autologe antigener i thymus. Mutasjon i AIRE-genet kan føre til flere typer autoimmune, endokrine sykdommer fordi de relevante antigenene ikke presenteres slik de skal i thymus. Elimineringen av selv-reaktive T-lymfocytter i thymus er imidlertid kun effektiv for de mest prominente, systemiske antigener som blodgrupper og vevsforlikelighet (23). I de fleste tilfeller er eliminasjonen av selv-reaktive T-celler i thymus mangelfull eller ufullstendig. Det er derimot mekanismer perifert som hemmer aktiveringen av de selv-reaktive T-cellene, som unngår eliminasjon i thymus.

En annen grundig studert mekanisme som fremmer immunologisk toleranse er ”clonal anergy”; - som beskriver en tilstand der T-celler, som har funnet sitt spesifikke antigen, forblir i en ikke-reaktiv tilstand grunnet manglende co-stimulatoriske signaler (23). Det er en risiko for at denne mekanismen forstyrres eller termineres ved et uspesifikt co-stimulatorisk signal fra en vevsskade.

Perifer selvtoleranse er også en mekanisme som fremmer immunologisk ignoranse, noe som går ut på at potensielle selv-reaktive T-celler ikke blir aktivert (23). Mekanismen kan forstyrres ved endringer i antigenilgjengelighet, som ved presentasjon av en

mikroorganisme. Dette kan føre til autoimmunitet og kan potensielt føre til en autoimmun sykdom.

Virus, bakterier og andre infeksjose patogener utgjør hovedsakelig den miljømessige faktoren når det gjelder utvikling av autoimmunitet (24). Infeksjon av et patogen kan føre til autoimmunitet gjennom flere ulike mekanismer. Ved en mekanisme som omtales som molekylær etterlikning har patogenet elementer som likner aminosyresekvensen til selv-antigenet. T- eller B-celler som aktiveres som respons på patogenet er også kryssreaktive i forhold til seg selv og kan føre til en direkte skade og ytterligere aktivering av andre deler av immunsystemet. Epitopspredning er en annen mekanisme hvor immunresponsen til eksisterende patogen, eller hvor patogenet fører til direkte lyse av eget vev, forårsaker skade på eget vev. Antigener frigjort fra skadet vev tas opp av antigenpresenterende celler og dette initierer en immunrespons direkte rettet mot egne antigener. En annen prosess hvor infeksjon kan føre til autoimmunitet er en mekanisme som kalles tilskueraktivering. Ulike deler av immunsystemet responderer på de invaderende patogenene. Inflammasjonsprosessen som trigges av denne responsen, skader eget vev i tillegg til å trigge non-spesifikk aktivering av immunceller. En dominoeffekt kan inntreffe, hvor en ikke-spesifikk aktivering av en del av immunsystemet kan føre til aktivering av andre områder. Til slutt kan infeksjon føre til autoimmunitet gjennom presentasjon av ”kryptiske” antigener. I motsetning til dominante antigendeterminanter, er subdominante kryptiske antigener vanligvis usynlige for immunsystemet. Det inflammatoriske miljøet som oppstår etter en infeksjon, kan indusere en økt proteaseproduksjon og alternativ behandling av selv-epitoper som er frigitt av APC (24).

2.5.1 Autoimmun thyroideasykdom

Autoimmun thyroideasykdom; - Graves' sykdom og Hashimotos tyreoiditt er de vanligste forekommende autoimmune sykdommene i verden (25).

Graves' sykdom er den vanligste formen for hypertyreoidisme de fleste steder i verden (26). En studie fra England anslår en årlig insidens på 0,5 per 1000, og rammer flest i alderen 40-60 år. I USA er Graves' sykdom den nest vanligste autoimmune thyroideasykdommen etter Hashimotos tyreoiditt. Graves' er fem til ti ganger vanligere blant kvinner enn blant menn. Prevalensen er lik blant kaukasiere og asiater, men er noe lavere blant afrikanere (26).

Det er fortsatt mye som ikke er klarlagt når det gjelder patogenesen ved autoimmun thyroideasykdom. Eksperimentelle dyrestudier har vist at man kan indusere en autoimmun thyroideitt ved å utsette dyr for enkelte virale infeksjoner (27). Mulige infeksjoner i selve thyroideakjertelen som subakutt thyroideitt og medfødt rubella-infeksjon har blitt assosiert med autoimmun thyroideasykdom (27). Det er imidlertid ingen sikre evidenser for at nevnte eller andre infeksjoner direkte kan føre til autoimmun thyroideasykdom.

Helicobacter pylori (*H pylori*) er en bakterie som lenge vært linket til autoimmun thyroideasykdom (28). *H pylori* kan infisere slimhinnen i magesekken og er mest kjent for å kunne forårsake kronisk gastritt, ulcussykdom og malignitet i magesekk. De fleste som blir infisert av bakterien, får aldri symptomer. Infeksjon med *H pylori* kan føre til en kronisk, cellulær inflammatorisk respons i magesekkenes mucosa. Denne inflammasjonsprosessen antas å kunne involvere vev og/eller organer også utenfor magesekken. Studier antyder at det

er en økt forekomst av *H pylori*-infeksjon hos voksne og barn med autoimmun thyroideasykdom samt at det er en sammenheng mellom *H pylori*-infeksjon og nærværet av høye nivåer av thyroide autoantistoffer, som anti-thyroglobulin (anti-Tg) og anti-thyroperoxidase (anti-TPO) antistoffer (28). I tillegg er det en teori om at varianter av Cag-A+ *H pylori*, som er en vanlig gensekvens som antas å være ansvarlig for patogenesen, øker risikoen for autoimmun thyroideasykdom. Dette gjelder spesielt blant kvinner samt at den er involvert i patogenesen til Hashimotos tyreoiditt. Dette er basert på funn av monoklonale antistoffer mot enkelte varianter av Cag-A+ *H pylori* som kryssreagerer med follikulære celler i thyroideakjertelen, samt at *H pylori* varianter som inneholder Cag-A+ bærer et gen som koder for en endogen peroxidase (28). Det er altså den sterke korrelasjonen mellom IgG anti-*H pylori*-antistoffer og thyroide autoantistoffer samt på bakgrunn av at man har observert en gradvis reduksjon av nivåene av thyroide autoantistoffer når *H pylori* elimineres, som styrker teorien om at *H pylori* antigenet er involvert i utviklingen av autoimmun thyroideasykdom (28)

2.5.2 Graves' sykdom

Graves' sykdom er en autoimmun tilstand i thyroidea som er assosiert med hypertyreose, struma, orbitopati og dermatopati, - pretibial eller lokalisert myksødem (27). Orbitopati skyldes en inflammasjonsprosess som fører til ødem og fortykning i de ekstraokulære muskler, samt retroorbitalt bindevev og fettvev (29). Inflammasjon, ødem og til slutt fibrose fører til en redusert funksjon av den ekstraokulære muskulaturen. I tillegg kan ett eller begge øynene skyves fremover i øyehulen, en klinisk tilstand som kalles eksoftalmus (30).

Graves' sykdom er imidlertid en undergruppe av autoimmune thyroideasykdommer som også inkluderer Hashimotos tyreoiditt, subakutt tyreoiditt og hypotyroidisme grunnet TSH-reseptorblokkerende antistoffer (26). Mange pasienter har overlappende autoimmunitet, og majoriteten av pasientene med Graves' har også antityroid peroksidase (TPO) antistoffer som ved Hashimotos tyreoiditt. Den fundamentale årsaken til autoimmunitet ved Graves' er ikke klarlagt (26).

Begrepene Graves' sykdom og hypertyreoidisme kan ikke omtales som synonyme, da pasienter kan ha orbitopati, uten å ha hypertyreoidisme. Det er også, i tillegg til Graves' sykdom, mange andre årsaker til hypertyreoidisme. Nesten samtlige pasienter med Graves' sykdom har hypertyreose, som forårsakes av autoantistoffer mot tyrotropin (TSH)-reseptoren. Autoantistoffene aktiverer TSH-reseptoren som resulterer i en stimulering av syntese og sekresjon av thyroideahormoner. I tillegg fører autoantistoffene til vekst av thyroideakjertelen og gir som regel diffus struma. Nærværet av autoantistoffer mot TSH-reseptoren (TSHR-Abs) i serum og orbitopati ved klinisk undersøkelse, skiller hovedsakelig Graves' sykdom fra andre årsaker til hypertyreoidisme (27).

Det viktigste autoantigenet ved Graves' sykdom er thyroideastimulerende hormonreseptor (TSHR). TSHR uttrykkes hovedsakelig i thyroidea, men også i adipocytter, fibroblaster, bein og noen andre steder i kroppen (27). Thyroideastimulerende hormon (TSH) virker via TSHR, og regulerer thyroideakjertelens vekst, samt produksjon og sekresjon av thyroideahormoner. Thyroideakjertelen er som oftest diffust forstørret ved Graves' sykdom (27). Det histologiske bildet karakteriseres av follikulær hyperplasi, intracellulære kolloide dråper, erosjoner og

flekkvis, multifokal lymfocytinfiltrasjon. Av de intrathyroidale lymfocytene, er det flest T-celler, men det er også som oftest mange B-celler til stede.

2.5.3 Hashimotos tyreoiditt

Hashimotos tyreoiditt, som er en kronisk, autoimmun tyreoiditt, er den vanligste årsaken til hypothyroidisme i områder i verden med tilstrekkelig tilgang på jod (31). Thyroid svikt sees hos opptil 10% av pasientene, og prevalensen øker med alderen. Kvinner rammes betydelig hyppigere enn menn (7:1). Tilstanden karakteriseres klinisk ved gradvis sviktende thyroideafunksjon og struma. Det skjer en autoimmun mediert destruksjon av thyroideakjertelen som blant annet involverer apoptose av thyroide epiteliale celler. Nesten alle pasientene har høye serumkonsentrasjoner av antistoffer rettet mot ett eller flere thyroide antigener. De har også diffus lymfocytinfiltrasjon i thyroidea, som hovedsakelig består av thyroideaspesifikke B- og T-celler samt follikulær destruksjon.

Årsaken til Hashimotos tyreoiditt antas å være en kombinasjon av genetiske og miljømessige faktorer (31). Den familiære assosiasjonen med Graves' sykdom og det faktum at Graves' sykdom ofte utvikles til Hashimotos tyreoiditt (og motsatt), indikerer at de to sykdommene er nært knyttet hva gjelder patofysiologi.

Noen klinikere anser nærværet av thyroide autoantistoffer i serum som tilstrekkelig indikasjon for Hashimotos tyreoiditt (31). Bakgrunnen for dette baseres på observasjoner av at thyroide antistoffer korrelerer med nærværet av lymfocytinfiltrat i thyroidea.

Det er to hovedformer av Hashimotos tyreoiditt; - en autoimmun tilstand som gir struma, og en tilstand som fører til en atrofisk autoimmun tyreoiditt. Ved begge disse tilstandene skjer det en lymfocytinfiltrasjon og det er høy forekomst av antistoffer mot thyroide peroxidase og thyroglobulin (31). Mildere former for Hashimotos tyreoiditt er stille (smertefri) tyreoiditt og post partum tyreoiditt. Begge disse formene anses å være forbigående, men kan flere år senere resultere i thyroide svikt. Hashimotos tyreoiditt brukes om alle former for kronisk autoimmun tyreoiditt.

Det vanlige forløpet av Hashimotos tyreoiditt er gradvis tap av thyroideafunksjon. Pasienter med en mild, subklinisk hypothyreose får en gradvis økning av TSH samt thyroide antistoffer (31). Manifest hypothyreoidisme skjer hos 5% per år og er vanligvis permanent i de fleste tilfeller.

3 Metode

Litteratursøk ble foretatt hovedsakelig via Helsebiblioteket, i form av funksjonen pyramidesøk. Følgende søkeord ble benyttet: Vitamin D AND autoimmunity, vitamin D AND autoimmune thyroid disease, vitamin D AND Hashimoto's thyroiditis og vitamin D AND Grave's disease. Artikkelsøket er begrenset til perioden 2004-2013 og det engelske språk. Artikkene ligger hovedsakelig i PUBMED, hvor både enkeltstudier, systematiske oversikter og metaanalyser er inkludert.

4 Resultater

4.1 Vitamin D-mangel og autoimmun sykdom

4.1.1 Er det sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun sykdom?

Det er fortsatt mye som ikke er klarlagt når det gjelder utviklingen av autoimmunitet, men det antas at både genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle når det gjelder utvikling av autoimmun sykdom (32). Både eksperimentelle observasjoner og kliniske studier viser at vitamin D kan spille en sentral rolle i patogenesen til autoimmun sykdom. Vitamin D har en antiinflammatorisk og immunmodulerende effekt på et vidt spekter av immunceller som T-celler, B-celler og dendritiske celler. Hver av disse cellene uttrykker vitamin D-reseptor (VDR), og produserer enzymene 1- α hydroxylase og 24-hydroxylase, og er følgelig kapable til å produsere biologisk aktivt vitamin D, 1,25(OH)₂D lokalt (32).

En studie fra Oxford University fra 2013 belyser sammenhengen mellom vitamin D-mangel og autoimmun sykdom (33). Forskergruppen ville se nærmere på vitamin D-reseptorbindingen i primære CD4+ celler fra friske personer som deltok i studien. CD4+ celler ble ekstrahert fra ni personer og andelen VDR-binding ble undersøkt. Samtidig ble vitamin D-nivåene målt hos forsøkspersonene, og grensen for inadequate nivåer ble satt til under 75 nmol/L. Resultatet viste at andelen av VDR-binding korrelerer med serumnivåer av vitamin D ($r = 0.92$, $P=0.0005$). Det var flere VDR-bindingssteder *in vivo* nær loci som ble assosiert med autoimmun sykdom, spesielt når vitamin D-nivåene var tilfredsstillende. Det var også en økt VDR-binding nær gener som spesifikt assosieres med regulatoriske T-celler og T-hjelpeceller hos personer med tilfredsstillende vitamin D-nivåer. Studien viste altså en direkte korrelasjon mellom vitamin D-nivå og antallet vitamin D-reseptor bindingssteder. Utvalget i studien var relativt lite, men den indikerer likevel at VDR-binding spiller en viktig rolle i geninteraksjoner og for utviklingen av autoimmunitet (33).

En systematisk oversikt fra 2011 av Kriegel et al. så nærmere på om vitamin D-mangel påvirker risiko for utvikling av autoimmun sykdom (34). Etter at 242 studier ble ekskludert, var det igjen 1204 studier som ble gjennomgått. Dette inkluderte både vitenskapelige studier, *in vitro* studier, genetiske- og økologiske studier samt studier av biomarkører. Det forelå ingen intervensjonsstudier på hvorvidt vitamin D-mangel kan påvirke risiko for utvikling av autoimmun sykdom. Resultatene viste at vitamin D både har effekter på det medfødte og det ervervede immunsystem, samt at vitamin D-reseptorpolymorfisme assosieres med ulike autoimmune sykdommer. Det ble også i denne studien konkludert med at vitamin D-reseptoren (VDR) spiller en sentral rolle når det gjelder utvikling av autoimmun sykdom (34). Når 1,25(OH)₂D binder seg til VDR skjer det en regulering av flere gener som er involvert i inflammasjon, samt i medfødte og ervervede immunresponser. VDR finnes i høye nivåer i dendritiske celler, B- og T-lymfocytter og makrofager. Funksjonen til disse cellene er i stor grad avhengig av binding av aktivert 1,25(OH)₂D til VDR. 1,25(OH)₂D hemmer ekspresjonen av IL-2, som er en viktig vekstfaktor for T-lymfocytter, og undertrykker sekresjonen av Th1-cytokiner IL-12, interferon- γ og TNF. Det øker IL-4, IL-5 og IL-10 som fører til utvikling av en Th2-forskjøvet T-cellepopulasjon. 1,25(OH)₂D vil via CD4+ T-celler

også hemme ekspresjonen av IL-6, en kofaktor som stimulerer Th17-celler, som er viktige når det gjelder utvikling av autoimmunitet (34).

In vitro, har 1,25(OH)₂D vist seg å hemme differensieringen av monocytter til dendritiske celler samt å blokkere den stimulatoriske effekten T-celler har på disse cellene(34). I stedet fremmer 1,25(OH)₂D monocyttdifferensiering til makrofager, og hindrer dem i å skille ut inflammatoriske cytokiner og kjemokiner. I tillegg reduseres deres antigenpresenterende kapasitet til lymfocytter ved å redusere ekspresjonen på celleoverflaten til MHC-II molekyler (34).

Eksperimentelle dyreforsøk viste dessuten at vitamin D-tilskudd kan forebygge og forhindre utviklingen av autoimmun sykdom. Nitten observasjons- og intervensjonsstudier viste at vitamin D-tilskudd som behandlingsform hadde effekt på enkelte autoimmune sykdommer. I 2011, da studien pågikk, forelå det ingen intervensjonsstudie som belyser hvorvidt vitamin D påvirker risikoen for utviklingen av autoimmun sykdom hos mennesker (34). Det foreligger i dag noen få intervensjonsstudier, hvor det sees en assosiasjon mellom vitamin D-mangel og type 1-diabetes (35). Dette vil jeg komme tilbake til.

Det er fortsatt mye som er uklart hva gjelder patogenesen til autoimmun sykdom. Flere studier viser at vitamin D-mangel kan spille en potensiell rolle i utviklingen av autoimmun sykdom, men det er ikke fullstendig klarlagt hvilken rolle vitamin D-mangel har når det gjelder sykdomsutviklingen. Tilstrekkelige prospektive studier og intervensjonsstudier blant mennesker mangler fortsatt.

4.1.2 Kan tilskudd av vitamin D redusere risikoen for utviklingen av autoimmun sykdom eller påvirke forløpet?

Flere studier viser altså at det er en assosiasjon mellom vitamin D-mangel og autoimmun sykdom. Forekomsten av vitamin D-mangel er høy hos de med autoimmun sykdom, men også hos friske. Det som kan være interessant i forhold til klinisk praksis er å se på hvorvidt et tilskudd av vitamin D kan redusere risikoen av sykdom og eventuelt om det påvirker forløpet av autoimmun sykdom etter at diagnosen er stilt. En systematisk oversikt fra 2012 av Antico A et al, som er publisert i Autoimmunity reviews, studerer dette nærmere (35). Studier fra 1973 til 2011 ble gjennomgått og valgt ut ifra definerte søkekriterier. 1268 artikler ble funnet mens det etter eliminering var igjen 219 artikler som dannet grunnlaget for den systematiske oversikten.

Resultatene viste at vitamin D-mangel blant genetisk disponerte personer, kan føre til en redusert selvtoleranse ved å påvirke reguleringen av dendritiske celler, regulatoriske T-celler og Th1-celler. Tverrsnittstudier viser at alvorlig vitamin D-mangel (definert som serumkonsentrasjoner <27,5 nmol/L) korrelerer med hyppighet av autoimmun symptomatologi, som igjen fører til en forverring av kliniske symptomer. Dette betyr at vitamin D har en immunmodulerende effekt når det gjelder inflammasjonsprosessen og en immunregulerende effekt i forhold til angrep på eget vev.

Genetiske studier viser at det er en assosiasjon mellom polymorfisme i VDR-reseptoren og ulike autoimmune sykdommer. Studier foretatt på dyr viser at vitamin D-tilskudd (5µg/kg/daglig) hemmer IL-12 produksjonen og infiltrasjonen av Th1-celler, mens det fører

til en økt andel CD4+ og CD25+ regulatoriske T-celler (funksjonelle celler, ikke selvreaktive). Dette stopper den immunologiske progresjonen og den kliniske debut av autoimmun sykdom. Dette har vist seg gjeldende for type 1-diabetes, multippel sklerose, revmatoid artritt og systemisk lupus erythematosus. Blant eksperimentelle studier foretatt på mennesker, viste to randomiserte kontrollerte studier at tilskudd av vitamin D til pasienter med type 1-diabetes (0,5 µg/dag) førte til et redusert insulinbehov, samtidig som det beskyttet betacellenes funksjon (35).

Genetiske og epidemiologiske studier, samt dyreforsøk indikerer at vitamin D sannsynligvis spiller en rolle for forebygging av autoimmune sykdommer, men randomiserte kontrollerte studier er nødvendig for å kunne bekrefte dette.

4.2 Vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom

4.2.1 Er det sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom?

Etter å ha sett at flere studier viser at det kan være en assosiasjon mellom vitamin D-mangel og autoimmun sykdom, er det interessant å se på om det er noen sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom. Flere studier viser at det er en signifikant sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom. En studie foretatt fra 2011 av Shaye Kivity et al. tar for seg dette (36). Det ble tatt prøver fra 92 pasienter ved en endokrinologisk poliklinikk for thyroideasykdommer i Debrecen i Ungarn og flere problemstillinger ble undersøkt:

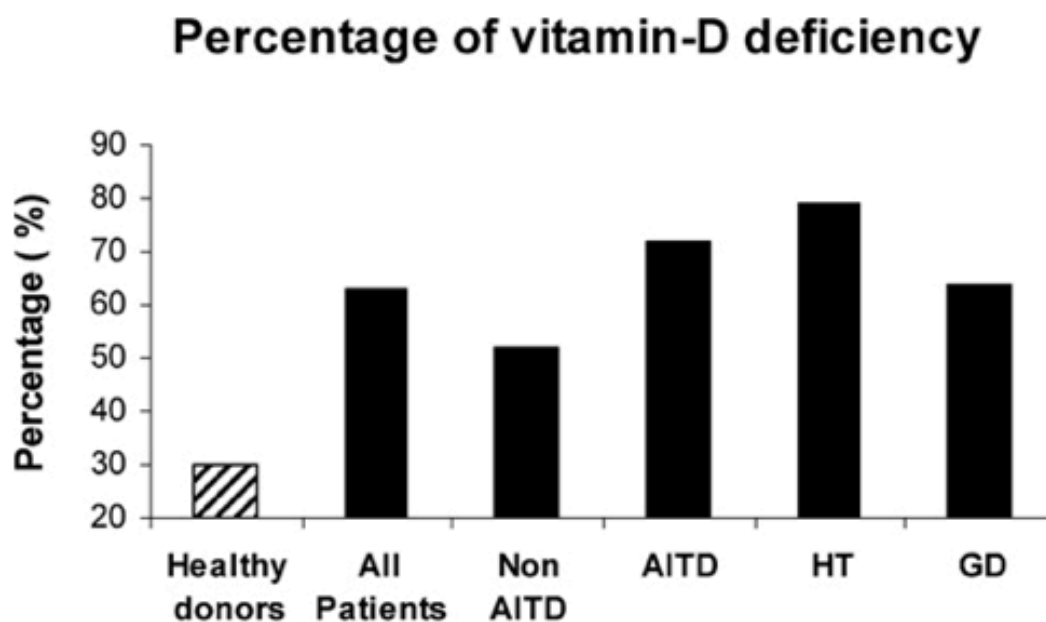
Vitamin D-nivåer hos pasienter med autoimmun thyroideasykdom sammenliknet med pasienter uten:

Pasientene på thyroideapoliklinikken ble undersøkt med hensyn til autoimmun thyroideasykdom. 50 pasienter hadde autoimmun thyroideasykdom og 42 pasienter hadde prøver som ikke viste noen tegn til autoimmun thyroideasykdom. Vitamin D-mangel ble definert som serum-25(OH)D under 25 nmol/L. Av pasientene som hadde autoimmun thyroideasykdom hadde 72% (36/50) av disse vitamin D-mangel. Til sammenlikning ble det funnet vitamin D-mangel hos 52% (22/42) av de som ikke hadde autoimmun thyroideasykdom. Prevalensen av vitamin D-mangel var altså høyere blant gruppen med autoimmun thyroideasykdom, enn hos gruppen uten, men ikke signifikant ($p=0,8$). Blant gruppen med autoimmun thyroideasykdom hadde 79% av pasientene med Hashimotos tyreoiditt vitamin D-mangel, $p<0,05$, altså en signifikant forskjell fra de friske. Blant pasientene med Graves', hadde 64% vitamin D-mangel, som også var en signifikant forskjell ($p=0,4$).

Det er ikke funnet noen signifikant forskjell i vitamin D-mangel hos pasienter som ble diagnostisert med autoimmun thyroideasykdom sammenliknet med pasienter uten autoimmun thyroideasykdom.

Vitamin D-mangel hos pasienter med thyroideasykdom sammenliknet med friske kontrollpersoner:

Forskerne undersøkte deretter forekomsten av vitamin D-mangel hos alle de 92 pasientene ved endokrinologisk poliklinikk (både de med AITD og de med andre thyroideasykdommer). 58 av 92 (63%) hadde vitamin D-mangel. Det ble deretter tatt prøver fra 98 friske kontrollpersoner. Vitamin D-nivåer ble målt hos alle personene i kontrollgruppen og 30% (30/98) av disse hadde vitamin D-mangel. Statistiske analyser viste at det her var en signifikant forskjell mellom de to gruppene når det gjelder vitamin D-mangel, $p < 0,001$. Blant pasientene med autoimmun thyroideasykdom var forekomsten av vitamin D-mangel betydelig høyere sammenliknet med friske kontrollpersoner 36/50, 72%, $p < 0,001$. Det var også her en høyere forekomst av vitamin D-mangel blant pasientene med Hashimotos tyreoiditt 79% (22/28), $p < 0,001$, men det ble også funnet en signifikant større andel med vitamin D-mangel blant pasienter med Graves' sykdom 64% (14/22), $p < 0,01$. Resultatene viste en økt forekomst av vitamin D-mangel hos pasienter med thyroideasykdom sammenliknet med friske og det ble funnet en økt forekomst av vitamin D-mangel blant pasienter med henholdsvis Hashimotos tyreoiditt og Graves' sykdom sammenliknet med friske. Andelen med vitamin D-mangel var høyest hos de med Hashimotos tyreoiditt. (Se figur 2).



Figur 2: Forekomst av vitamin D-mangel blant friske sammenliknet med pasienter med autoimmun thyroideasykdom (AITD) inkludert Hashimoto's thyroiditt (HT) og Graves'sykdom (GD). Kilde: Vitamin D and autoimmune thyroid diseases, Shaye Kivity et. al. 2011. Cellular and Molecular Immunology. Gjengitt etter tillatelse fra forfattere av artikkel.

Det var også en sammenheng mellom vitamin D-mangel og forekomst av antithyroide antistoffer samt avvikende thyroideafunksjon (36). Antithyroide antistoffer var mer vanlig hos pasienter med vitamin D-mangel (43%) enn hos de med høyere nivåer av vitamin D (17%), $P=0,01$ (36). (Se figur 3).

	Vitamin D (>10 ng/ml)	Vitamin D deficiency (≤ 10 ng/ml)	P
No. of patients	34	58	
Vitamin D level (ng/ml) mean \pm s.d. (range)	17 \pm 6(10–42)	7.4 \pm 1(7–10)	<0.005
Age (years)(mean \pm s.d.)	46 \pm 15	50 \pm 16	NS
Female gender (%)	25 (73 %)	46 (79%)	NS
Antithyroid antibodies	6 (17%)	25 (43%)	0.01
Abnormal thyroid function test	6 (18%)	22 (39%)	0.059

Figur 3: Vitamin D-mangel og antithyroide antistoffer. Kilde: Vitamin D and autoimmune thyroid diseases, Shaye Kivity et.al, 2011. Cellular and Molecular Immunologi. Gjengitt etter tillatelse fra forfattere av artikkel.

Studien viste signifikant lavere nivåer av vitamin D hos pasienter med autoimmun thyroideasykdom. Vitamin D-mangel var også knyttet til nærværet av antithyroide antistoffer og unormal thyroideafunksjon (36). På bakgrunn av at det kan se ut som om vitamin D-mangel kan spille en medvirkende rolle i utviklingen av autoimmun thyroideasykdom, antydes det at man derfor bør screene for vitamin D-mangel hos pasienter med thyroideasykdom og følgelig anbefale vitamin D-tilskudd til alle pasienter med påvist sykdom (36).

Andre studier viser noe motstridende resultater. I en studie fra India fra 2009, som ble publisert i British Journal of Nutrition, ble også sammenhengen mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom undersøkt (37). 642 personer deltok i studien, hvorav 244 menn og 398 kvinner. Disse personene ble valgt ut fra fire forskjellige skoler samt et medisinsk fakultet i Delhi i perioden november 2006 til mars 2007, korresponderende til vintermånedene i India. Vitamin D-status, TSH og TPOAb ble målt. Vitamin D-mangel ble definert som serumnivåer under 25 nmol/L. Blant personene som deltok i studien, hadde 87% vitamin D-mangel. Blant kvinnene var TPOAb positiv hos 23,6%, mens 16,4% av mennene hadde positiv TPOAb, $p=0,04$. Det var altså en signifikant høyere forekomst av TPOAb hos kvinner enn hos menn (se figur 4).

Blant både kvinner og menn samlet, var TPOAb positiv (>34 IU/ml) hos 21, 3% med vitamin D-mangel og hos 18,1% av personene som ikke hadde vitamin D-mangel. Forskjellen mellom de to gruppene var ikke signifikant ($P=0,56$).

Det ble i denne studien ikke funnet noen sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom.

(Mean values and standard deviations)

Parameters	25(OH)D levels				OR	95% CI	P
	≤25.0 nmol/l (n 559)		>25.0 nmol/l (n 83)				
	Mean	SD	Mean	SD			
Serum PTH (pmol/l)	6.3	4.0	4.8	1.8			<0.001
Serum 25(OH)D (nmol/l)	14.5	3.5	37.5	16.3			<0.001
TPOAb (>34 IU) (%)	21.3		18.1		1.23	0.65, 2.33	0.56
Mean TPOAb titres (IU/ml)†	58.0	4.9	45.8	10.4			0.36
TPOAb titres >103 IU/ml (%)	13.2		12.0		1.1	0.53, 2.41	0.86
Thyroid dysfunction							
TPOAb >34 IU/ml and TSH >5 IU/ml (%)	13.2		12.0		1.1	0.53, 2.41	0.86
TSH >10 µU/ml and TPOAb <34 IU/ml (%)	2.5		2.4		1.04	0.22, 6.75	0.74

Figur 4: Thyroid autoimmunitet og serum-25(OH)D-nivåer. Kilde: Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey, Goswami et.al 2009. British Journal of Nutrition. Gjengitt etter tillatelse fra forfattere av artikkel.

Kasus kontroll studie; - ingen sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom

På bakgrunn av at vitamin D har blitt identifisert som en risikofaktor for flere autoimmune sykdommer, ønsket Effraimidis et al. ved universitetet i Amsterdam å undersøke om det var noen sammenheng mellom lave nivåer av vitamin D og utvikling av autoimmun thyroideasykdom, tidlig stadium (38). Det ble utført to kasus kontroll-studier. I studie A ble personer med genetisk disposisjon for autoimmun thyroideasykdom, uten thyroide antistoffer, sammenliknet med en kontrollgruppe. Studie B tok for seg personer som nylig hadde oppdaget thyroide peroxidase antistoffer (TPO-Ab) og sammenliknet disse med en frisk kontrollgruppe.

790 personer fra Amsterdam AITD-kohortstudien (39) fra 2003 ble inkludert i studien. Dette var kvinner i alderen 18-65 år med god helse, uten tidligere thyroideasykdom. Kvinnene hadde minst én første - eller andregrads slektning med påvist autoimmun hyper- eller hypothyroidisme, men hadde selv ikke thyroide antistoffer.

Studie A: Vitamin D og genetisk disposisjon for autoimmun thyroideasykdom:

På grunn av et begrenset antall personer i kontrollgruppen, ble 78 personer fra Amsterdam AITD-kohortstudien inkludert i studien. Dette var personer med genetisk disposisjon for autoimmun thyroideasykdom, men uten biokjemiske tegn (normal TSH, normal fT4, negativ TPO-Ab). Kontrollgruppen besto av 78 friske kvinner mellom 20 og 69 år. Kasusgruppen ble sammenliknet med kontrollgruppen, og det ble tatt hensyn til alder, BMI, andel røykere og østrogenbrukere. Kasusgruppen hadde en høyere serum-25(OH)D-konsentrasjon enn kontrollgruppen, henholdsvis 52,4 nmol/l) og 44,9 nmol/l). Andelen med vitamin D-mangel,

definert som under 50 nmol/l var signifikant lavere i kasusgruppen enn i kontrollgruppen. 48 % hadde mangel i kasusgruppen mot 64,1% i kontrollgruppen. (P-verdi=0,05).

Studie B: Vitamin D og de novo utvikling av TPO-Ab:

67 av 790 personer fra Amsterdam AITD - kohortstudien ble selektert til å være med i studien (38). Dette var personer som ikke hadde thyroide antistoffer eller subklinisk hyper- eller hypothyreoidisme i utgangspunktet, men som i løpet av oppfølgingsperioden utviklet TPO-Ab. Pasientene som ble inkludert hadde normale TSH-verdier. Kontrollgruppen besto også av personer fra Amsterdam AITD kohortstudien, men disse var friske under hele oppfølgingsperioden; - de utviklet ikke klinisk thyroideasykdom og var negative for TPO-Ab. Det ble også i denne kontrollgruppen tatt hensyn til alder, BMI, røyking og østrogenbruk. 25(OH)D-status og 1,25(OH)₂D-status ble sammenliknet i de to gruppene. Statistiske analyser viste *ingen* signifikant forskjell i 25(OH)D - og 1,25(OH)₂D-nivåer mellom kasus - og kontrollgruppen. Andelen med 25(OH)D-mangel var henholdsvis 49,2 % i kasusgruppen og 34,3 % i kontrollgruppen (P=0,05).

Serumnivåer av vitamin D er lavere, og assosiert med thyroid-volum, hos pasienter med nydiagnostisert Graves' sykdom

På bakgrunn av at det finnes få studier som undersøker vitamin D status hos pasienter med nydiagnostisert Graves' sykdom, ønsket en gruppe forskere fra Universitetet i Osaka å se nærmere på dette (40). De ønsket å se på vitamin D status hos kvinnelige pasienter med nydiagnostisert Graves' sykdom, samt om det var noen sammenheng mellom serumnivåer av vitamin D og kliniske symptomer relatert til Graves'. Intervensjonsgruppen besto av 26 kvinner med nydiagnostisert Graves' sykdom. Dette var kvinner som allerede var tilknyttet en endokrinologisk poliklinikk og som gikk til kontroll vinter og vår 2011. Kontrollgruppen besto av 46 personer uten kliniske eller biokjemiske tegn på Graves' sykdom. Vitamin D-mangel ble i denne studien definert til å være i underkant av 40 nmol/L. Thyroid volum ble målt med ultralyd. Serum TSH, TRAb, TPOAb og TgAb nivåer målt i tillegg til fritt T3 og fritt T4.

Serum-25(OH)D var signifikant lavere hos pasientene med Graves' sykdom sammenliknet med kontrollgruppen (36 ± 12.2 vs. 42.7 ± 10.2 nmol/L, $P < 0.05$). Følgelig var prevalensen av vitamin D-mangel signifikant høyere hos pasientene med Graves' sammenliknet med kontrollgruppen (65.4 vs. 32.4 %, $P < 0.05$). Det var dessuten en signifikant assosiasjon mellom serum-25(OH)D nivåer og thyroid volum ($r = -0.45$, $P < 0.05$). Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom serum-25(OH)D og thyroid funksjon eller TRAb-nivåer. Selv om det er nødvendig med flere, og større studier for å kunne trekke en konklusjon, indikerer dette at vitamin D-status kan være involvert i patogenesen ved Graves' sykdom (40).

Vitamin D-status hos barn med Hashimotos tyreoiditt

En studie publisert i Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, ser nærmere på vitamin D-status hos barn med Hashimotos tyreoiditt (41). Intervensjonsgruppen besto av 78 barn som nylig hadde fått diagnosen Hashimotos tyreoiditt. Kontrollgruppen besto av 74 friske barn. Parametere på thyroideafunksjon ble målt i tillegg til kalsium, PTH samt serum-25(OH)D. Det ble funnet en signifikant høyere andel med vitamin D-mangel blant gruppen med Hashimotos sammenliknet med kontrollgruppen (73.1 vs. 17,6 %, $P < 0.0001$). Blant gruppen med Hashimotos tyreoiditt var gjennomsnittlig serum-25(OH)D signifikant lavere enn kontrollgruppen (31.2 ± 11.5 vs. 57.9 ± 19.7 nmol/L, $P < 0,001$). Det var også en invers korrelasjon mellom serum-25(OH)D og nivåer av anti-thyroid peroksidase (anti-TPO). Dette indikerer at vitamin D-mangel kan være en medvirkende faktor hva gjelder utviklingen av den autoimmune prosessen ved Hashimotos tyreoiditt hos barn (41).

4.2.2 VDR-reseptorpolymorfisme og autoimmun thyroideasykdom; - en metaanalyse

VDR er en intracellulær reseptor som hører til steroid/thyroid-kjernereseptorfamilien (42). Det er den spesifikke reseptoren for vitamin D og fungerer som en immunmodulator som formidler effekten av vitamin D. Polymorfisme i VDR-genet kan således endre vitamin D-funksjonen. Det er så langt funnet over 30 polymorfismer i VDR-genet, men kun et begrenset antall av disse har blitt studert med tanke på sammenhengen med autoimmun sykdom. Dette er polymorfismene Taql, Bsml, Apal og Fokl.

Ming Feng et al. publiserte i 2012 en metaanalyse med totalt åtte relevante studier som omhandlet VDR-polymorfisme og risikoen for autoimmun thyroideasykdom inngikk i studien (42). Resultatene viste at Bsml og Taql-polymorfismer er signifikant assosiert med en *reduert* risiko for utvikling av autoimmun thyroideasykdom. Polymorfismene Apal og Fokl viste ingen signifikant sammenheng med utvikling av autoimmun thyroideasykdom.

Flere andre studier fra ulike befolkningsgrupper har også dokumentert at det er en sammenheng mellom polymorfisme i vitamin D-reseptoren og autoimmun thyroideasykdom. Polymorfisme i VDR-genet har også blitt assosiert med en *økt* risiko for utvikling av noen autoimmune sykdommer, blant annet Hashimotos tyreoiditt og Graves' sykdom(34). En forskergruppe fra Taiwan så nærmere på hvorvidt polymorfisme i vitamin D-reseptoren (VDR) er assosiert med Hashimotos tyreoiditt hos en gruppe kinesiske pasienter i Taiwan (43). Deltakere i studien var 109 pasienter med Hashimotos tyreoiditt i alderen 17-69 år. Alle pasientene ble behandlet ved China Medical University Hospital i Taiwan. Kontrollgruppen besto av 90 friske personer. Det ble funnet signifikante forskjeller i genotypedistribusjonen til VDR SNP blant de to gruppene ($P=0,0458$). Det var en høyere andel homozygote med allelene C/C blant pasientene med Hashimotos tyreoiditt (36,7%) enn blant kontrollgruppen (23,3%) $p=0,0089$, noe som indikerer at allelfrekvensen i VDR-genet til pasientene med Hashimotos tyreoiditt er signifikant forskjellig fra friske personer (43). Forskerne konkluderte med at en polymorfisme i VDR-genet kunne spille en medvirkende rolle i utviklingen av Hashimotos tyreoiditt.

5 Diskusjon

Det er flere momenter som kan være viktig å kommentere når det gjelder studier gjort på vitamin D og autoimmun sykdom.

De forskjellige studiene har ulik definisjon på vitamin D-mangel, henholdsvis <25 nmol/L (36, 37), <50nmol/L (38) og <75 nmol/L (33). Dette gjør det utfordrende å tolke funn og resultater. Definerer man grensen for vitamin D-mangel til under 25 nmol/L vil betydelig færre bli diagnostisert med vitamin D-mangel enn om grensen hadde vært 75 nmol/L. Slik variasjon i definisjon, bidrar til at studiene i liten grad blir sammenliknbare og det blir følgelig vanskelig å trekke noen konklusjon.

Serumkonsentrasjonen av vitamin D varierer gjennom året. I vintermånedene er konsentrasjonen lavest, mens den øker i sommermånedene. Dette er viktig å ta i betraktning når man skal utføre studier, der vitamin D-konsentrasjon er sentral for utfallet av studien. I studien fra Oxford University (33), hvor de konkluderer med en signifikant sammenheng mellom vitamin D-nivå og VDR-bindingssteder, er det ikke spesifisert hvilken årstid studien er gjennomført. Det er nærliggende å tro at forsøkspersonene fra England, vil ha en vitamin D-status som varierer med årstidene. Derfor vil flere personer komme inn under grensen ”mangel” i vintermånedene enn i sommermånedene. Hvorvidt vitamin D-status er målt i sommer- eller vinterhalvåret vil derfor kunne påvirke studiens resultater. På en annen side kan denne variasjonen i serumkonsentrasjon av vitamin D muligens kunne forsvares dersom det finnes en kontrollgruppe hvor vitamin D-status er målt på samme tidspunkt. Dette er tilfellet i studien til Shaye Kivity et al. (36). Her er det spesifisert at vitamin D-prøver er foretatt i de to første ukene i mars hos intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Studien er gjort på personer i Ungarn, og man kan også her tenke seg at serumkonsentrasjonen av vitamin D er på sitt laveste på vinteren i Ungarn.

Forekomsten av vitamin D-mangel er hyppig blant verdens befolkning. Dette er viktig å ta høyde for når man skal foreta studier som nettopp omhandler om det er en sammenheng mellom vitamin D-mangel og risiko for sykdom. Dette er tilfellet i studien til Goswami R et al. (37). Hele 87% av deltakerne i studien hadde vitamin D-mangel, noe som kan ha kamuflert den antakelige beskyttende effekten høyere vitamin D-nivåer har når det gjelder utvikling av autoimmun thyroideasykdom. En løsning på dette kunne vært å se på nivået av vitamin D i relasjon til autoimmun thyroideasykdom. Altså ikke bare definere mangel som nivåer under en bestemt grense, men se på de faktiske verdiene av vitamin D.

Autoimmun thyroideasykdom; Graves' sykdom og Hashimotos tyreoiditt rammer kvinner fem til ti ganger hyppigere enn menn. Dette er viktig å ta i betraktning når man skal gjøre studier på hvorvidt det er en sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun sykdom. I utgangspunktet skal man ha et representativt utvalg, som inkluderer både kvinner og menn, og det bør også være representativt for alder. Dette kan diskuteres når man skal se på sammenhengen mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom. Når sykdommen rammer kvinner så mye hyppigere, vil det å inkludere menn i studien føre til et for lavt tall i sykdomsforekomst enn det ellers ville ha vært. Sagt på en annen måte, vil mennene potensielt kunne kamuflere en eventuell sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom, da de mye sjeldnere utvikler autoimmun thyroideasykdom enn kvinner. Dette vil kunne være tilfelle i studien til Goswami R et al. (37). I denne studien var det 38% (244/642) menn og 62% (398/642) kvinner. Det ble funnet en signifikant høyere andel

kvinner med positiv TPOAb enn menn (23,6% kvinner og 16,4% menn, $p=0,04$). Studien bruker andelen totalt som var TPOAb-positive (både kvinner og menn) og ser om det er en sammenheng med vitamin D-mangel. Det ble her ikke funnet noen sammenheng. Spørsmålet man kan stille seg her, er om denne sammenhengen ville blitt signifikant dersom man hadde tatt utgangspunkt i kvinnene med positiv TPOAb?

Det motsatte gjelder for studien til Effraimidis et al. (38). I denne studien er det utelukkende kvinner. Det er kjent at autoimmun thyroideasykdom rammer kvinner hyppigere enn menn, men det å utelukke menn fra studien kan føre til en viss seleksjonsskjevhet og følgelig påvirke det endelige resultatet.

Flere av studiene har relativt få deltakere, noe som gir en dårlig statistisk styrke i forhold til det å kunne overføre resultatene til klinisk praksis. I studien til Handel et al. (33) var kun ni personer inkludert i studien. Studien viste en direkte korrelasjon mellom vitamin D-nivå og antallet vitamin D-reseptor bindingssteder, men grunnet det begrensede utvalget kan dette resultatet neppe tillegges stor vekt. Dette er gjeldende for flere av de andre studiene, og fremtidige studier bør inkludere flere deltakere både for et pålitelig resultat, men også for å kunne bruke resultatene i klinisk praksis.

Kontrollgruppen i studien til Effraimidis et al. ble valgt ut fra en avisannonse (38). Det var altså kontrollgruppen selv som tok kontakt og ba om å få være med i studien. Det kan stilles spørsmål om denne gruppen var representativ og om det også her foreligger en seleksjonsskjevhet. Man kan spekulere i om disse personene som selv tok kontakt er spesielt opptatt av helsen sin, kanskje de spiser sunnere, mer fisk og evt. tar tilskudd? Kanskje de alt har fått påvist en vitamin D-mangel hos legen sin, og ser dette som en mulighet for tettere oppfølging? Dette blir kun spekulasjoner, men det er verdt å nevne som en mulig kilde til seleksjonsskjevhet og som følgelig kan ha påvirket resultatet i studien.

Epidemiologiske studier og intervensjonsstudier mangler fortsatt for at man med sikkerhet kan konkludere med at det er en sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom. Flere studier tyder på at det er en sammenheng, mens andre motbeviser dette. Vitamin D spiller en viktig rolle i immunmoduleringen og videre forskning på området er nødvendig. Flere studier tyder på at det er en assosiasjon mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom. Randomiserte kontrollerte studier har vist at vitamin D har en effekt på etablert type 1-diabetes, blant annet ved at det fører til et redusert insulinbehov (35). Det er ønskelig med flere randomiserte kontrollerte studier, for å finne ut hvorvidt vitamin D kan begrense annen autoimmun sykdom.

Vitamin D-mangel er utbredt blant store deler av verdens befolkning. De nye nasjonale retningslinjene for vitamin D på 10 $\mu\text{g}/\text{dag}$, som ble publisert 5. mars 2014 vil forhåpentligvis kunne føre til en økt serumkonsentrasjonen av 25(OH)D, som har vist seg å være gunstig for den generelle helsen. NORKOST viser at man ved medregnet inntak av kosttilskudd, får dekket dagens anbefalte inntak på 10 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (44). Å forebygge vitamin D-mangel ved bruk av tilskudd i samråd med lege, vil ikke i medbringe noen ulemper, selv ikke i doser høyere enn hva som forventes å være nødvendig for opprettholdelse av god vitamin D-status. Å øke vitamin D-status til over 75 nmol/L med et mål om å forebygge autoimmun sykdom må anses som et relativt billig tiltak. Dessuten forebygger det som kjent utvikling av osteoporose, en sykdom som er hyppig forekommende spesielt blant kvinner i Skandinavia (45).

6 Konklusjon

Vitamin D-mangel er utbredt blant store deler av verdens befolkning. Selv land i Sør-Europa, som har flere sommermånedene og som man skulle anta at hadde en høy vitamin D-status blant befolkningen, har i stedet en høy forekomst av vitamin D-mangel. I Norge er vitamin D-mangel generelt mest utbredt blant innvandrerbefolkningen, samt at man ser en liten sammenheng mellom vitamin D-mangel og sosioøkonomisk status. Vitamin D formidler sin effekt via VDR-reseptoren og spiller en viktig rolle i immunsystemet når det gjelder immunmodulering. Når det gjelder autoimmun sykdom, viser flere studier at det er en assosiasjon med vitamin D-mangel. Andre studier motbeviser dette. Det er i dag ingen enighet om grenseverdiene til vitamin D, da det stadig diskuteres hvilke nivåer som er forbundet med helseutfall (10).

Autoimmun thyroideasykdom; Hashimotos tyreoiditt og Graves' sykdom er de vanligste autoimmune sykdommene. Flere studier viser også her en assosiasjon med vitamin D-mangel. Resultatene er sprikende, slik det er tilfellet med intervensjonsstudier med vitamin D innenfor andre sykdomsgrupper. Fremdeles mangler det intervensjonsstudier med tilstrekkelig statistisk styrke til å fastslå hvorvidt det er noen sammenheng mellom vitamin D-mangel og autoimmun thyroideasykdom. Mulige forklaringer på diskrepansen mellom assosiasjonsstudiene og intervensjonsstudiene kunne imidlertid også være at vitamin D-mangel utøver sin modulerende effekt på autoimmune prosesser via epigenetiske mekanismer, som krever langvarig påvirkning, evt startende in utero.

7 Litteraturliste

1. A. Catharine Ross CLT, Ann L. Yaktine, Heather B. Del Valle. DRI Dietary reference intakes Calcium Vitamin D. INSTITUTE OF MEDICINE. 2011.
2. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics. 2012 Apr;3(2):118-26. PubMed PMID: 22629085. Pubmed Central PMCID: 3356951.
3. Agus ZS. Metabolism of vitamin D [UpToDate]. 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/metabolism-of-vitamin-d?source=search_result&search=vitamin+d+metabolism&selectedTitle=1~150.
4. Lips P. Vitamin D physiology. Progress in biophysics and molecular biology. 2006 Sep;92(1):4-8. PubMed PMID: 16563471.
5. Wikipedia. Vitamin D. 2014.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011 Jul;96(7):1911-30. PubMed PMID: 21646368.
7. Først medisinske laboratorium - referanseverdier vitamin D. Available from: <http://www.furst.no/analyse-og-klinikk/analyser/vitamin-d/>.
8. Food ESCo. 2002. Available from: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf.
9. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2011 Aug;25(4):671-80. PubMed PMID: 21872807.
10. Ernæring Nrf. Helsedirektoratet; tiltak for å sikre en god vitamin D status i Norge 2006. Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/folkehelse/ernerering/strategier-og-satsninger/Documents/vitamin-d-rapport-ernaringsradet-2006.pdf>.
11. Thomas Carpenter M. Overview of rickets in children. UpToDate. 2013
12. Meyer HE, Falch JA, Sogaard AJ, Haug E. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway, The Oslo Health Study. Bone. 2004 Aug;35(2):412-7. PubMed PMID: 15268891.
13. Agus ZS. Causes of vitamin D deficiency and resistance: UpToDate; 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/causes-of-vitamin-d-deficiency-and-resistance?detectedLanguage=en&source=search_result&search=vitamin+d+deficiency&selectedTitle=3~150&provider=noProvider.
14. Priemel M, von Demarus C, Klatt TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American

- Society for Bone and Mineral Research. 2010 Feb;25(2):305-12. PubMed PMID: 19594303.
15. Nordic Nutrition Recommendations. 2012.
 16. Helsedirektoratet. Anbefaling om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet. 2014.
 17. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005 Jul;16(7):713-6. PubMed PMID: 15776217.
 18. Heaney RP. What is vitamin D insufficiency? And does it matter? *Calcified tissue international*. 2013 Feb;92(2):177-83. PubMed PMID: 22585187.
 19. NORKOST 3 - En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18-70 år, 2010-11. 2010-11. Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/norkost-3-en-landsomfattende-kostholdsundersokelse-blant-menn-og-kvinner-i-alderen-18-70-ar/Publikasjoner/norkost-3-is-2000.pdf>.
 20. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JW, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmunity reviews*. 2011 Oct;10(12):733-43. PubMed PMID: 21621002.
 21. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2012 Feb;38(1):125-39. PubMed PMID: 22525848.
 22. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2012 Mar;13(1):21-9. PubMed PMID: 21845364.
 23. Rose NR. Overview of autoimmunity: UpToDate; 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmunity?source=search_result&search=autoimmunity&selectedTitle=2~150.
 24. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clinical and experimental immunology*. 2009 Jan;155(1):1-15. PubMed PMID: 19076824. Pubmed Central PMCID: 2665673.
 25. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in Systemic and Organ-Specific Autoimmune Diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012 Dec 14. PubMed PMID: 23238772.
 26. Practice B. Graves' disease: Best Practice; 2012 [updated Dec 18, 2012]. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/32/basics/aetiology.html>.
 27. Terry F Davies M. Pathogenesis of Graves' disease: UpToDate; 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-graves-disease?topicKey=ENDO%2F7841&elapsedTimeMs=3&source=search_result&view=print&displayedView=full.
 28. Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 14;15(22):2701-7. PubMed PMID: 19522019. Pubmed Central PMCID: 2695884.
 29. Hatton MP, Rubin PA. The pathophysiology of thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology clinics of North America*. 2002 Mar;15(1):113-9. PubMed PMID: 12064074.

30. Sandvig K. store medisinske leksikon.
31. Davies TF. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis): UpToDate; 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis-chronic-autoimmune-thyroiditis?detectedLanguage=en&source=search_result&search=hashimoto%C2%B4s+thyroiditis&selectedTitle=1~102&provider=noProvider.
32. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *Journal of molecular medicine*. 2010 May;88(5):441-50. PubMed PMID: 20119827. Pubmed Central PMCID: 2861286.
33. Handel AE, Sandve GK, Disanto G, Berlanga-Taylor AJ, Gallone G, Hanwell H, et al. Vitamin D receptor ChIP-seq in primary CD4+ cells: relationship to serum 25-hydroxyvitamin D levels and autoimmune disease. *BMC medicine*. 2013;11:163. PubMed PMID: 23849224. Pubmed Central PMCID: 3710212.
34. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011 Jun;40(6):512-31 e8. PubMed PMID: 21047669. Pubmed Central PMCID: 3098920.
35. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2012 Dec;12(2):127-36. PubMed PMID: 22776787.
36. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Katalin D, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011 May;8(3):243-7. PubMed PMID: WOS:000290147000008. English.
37. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *The British journal of nutrition*. 2009 Aug;102(3):382-6. PubMed PMID: 19203420.
38. Effraimidis G, Badenhoop K, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jul;167(1):43-8. PubMed PMID: WOS:000305811400006. English.
39. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clinical endocrinology*. 2003 Sep;59(3):396-401. PubMed PMID: 12919165.
40. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012 Dec;42(3):739-41. PubMed PMID: 22547366. Pubmed Central PMCID: 3509322.
41. Camurdan OM, Doger E, Bideci A, Celik N, Cinaz P. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. *J Pediatr Endocr Met*. 2012 Jun;25(5-6):467-70. PubMed PMID: WOS:000309754800011. English.
42. Feng M, Li H, Chen SF, Li WF, Zhang FB. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine*. 2012 Oct 12. PubMed PMID: 23065592.

43. Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2006;20(3):109-12. PubMed PMID: 16721822.
44. Torunn Holm Totland BKM, Ninna Lundberg-Hallén, Kaja Marie Helland-Kigen, Nicolai Andre Lund-Blix, Jannicke Borch Myhre, Anne Marte Wetting Johansen, Elin Bjørge Løken, Lene Frost Andersen. NORKOST 3 - Landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i alderen 18-70 år, 2010-11. 2012.
45. Legehandboka. Osteoporose. 2013.