



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN

Bör gravida ta tillskott av vitamin D?

Effekten av D-vitamintillskott under
graviditeten på barnets benhälsa

- En systematisk översiktsartikel

Tilda Dahlgren, Josefine Pettersson & Sanna Sellbrink

Examensarbete: 15 hp

Program och/eller kurs: Dietistprogrammet, Självständigt arbete i klinisk nutrition

Nivå: Grundnivå

Termin/år: VT 2022

Handledare: Therese Karlsson

Examinator: Linnea Bärebring

Examinationsdatum 2022-05-25

Sammanfattning

Titel: Bör gravida ta tillskott av vitamin D? Effekten av D-vitamintillskott under graviditeten på barnets benhälsa - En systematisk översiktsartikel

Författare: Tilda Dahlgren, Josefine Pettersson och Sanna Sellbrink

Handledare: Therese Karlsson

Examinator: Linnea Bärebring

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition (15 hp)

Examinationsdatum: 2022-05-25

Nyckelord: D-vitamintillskott, graviditet, barn, benmineralinnehåll, benmineraldensitet

Syfte: Syftet med denna systematiska översikt är att undersöka om ett intag av D-vitamintillskott under graviditeten, där dosen överstiger Nordiska Näringsrekommendationerna 2012 (NNR) rekommendation, har effekt på benhälsa hos barn 0 – 3 år.

Metod: Litteratursökningen genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. De sökord som användes var “bone mineral content”, “bone density”, “bone health”, “vitamin D”, “calcitriol”, “infant” och “pregnancy”. Även “RCT”, “blind*” och “random*” användes för att avgränsa antalet sökträffar till önskad studiedesign.

De inkluderade studierna skulle vara utförda på gravida kvinnor och deras barn <3 år. Både kvinnorna och barnen skulle vara friska. Interventionsgruppen skulle intagit en genomsnittlig dos vitamin D på >10µg/dag via tillskott under >1 mån under graviditeten. Kontrollgruppen skulle intagit placebobehandling. Utfallsmåttet skulle vara benmineralinnehåll (BMC) och benmineraldensitet (BMD), mätt med Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) på barnet inom de tre första levnadsåren. Alla typer av djurstudier exkluderades.

De inkluderade studierna i denna systematiska översikt kvalitetsgranskades enligt mallen “*Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*” från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Tillförlitligheten till de ingående studiernas resultat bedömdes med hjälp av *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Resultat: Litteratursökningen resulterade i 79 träffar. Nio artiklar lästes i fulltext varav fyra inkluderades i denna systematiska översikt. Tre av de inkluderade studierna hade måttlig risk för bias, medan en studie hade hög risk. För effektmåttet BMC visade en studie signifikant effekt för interventionen, medan en annan studie visade signifikant effekt som var till kontrollgruppens fördel. Två studier visade ingen effekt. För effektmåttet BMD redovisades endast ett signifikant resultat, vilket gynnade kontrollgruppen. Resterande studier visade ingen effekt.

Slutsats: Intag av vitamin D via tillskott under graviditet som överstiger NNR 2012 rekommendation på 10µg/dag har sammantaget ingen klar effekt på BMC (++ låg tillförlitlighet). Vidare har inte någon effekt på utfallsmåttet BMD kunnat fastslås (+++ måttlig tillförlitlighet).

Abstract

Title: Should pregnant women take vitamin D supplements? The effect of vitamin D supplements during pregnancy on the child's bone health - A systematic review

Author: Tilda Dahlgren, Josefine Pettersson and Sanna Sellbrink

Supervisor: Therese Karlsson

Examiner: Linnea Bärebring

Type of thesis: Bachelor's Thesis in Clinical Nutrition (15 hp)

Date: 2022-05-25

Key words: vitamin D supplements, pregnancy, infant, bone mineral content, bone mineral density

Aim: The purpose of this systematic review is to investigate whether an intake of vitamin D supplements during pregnancy, which exceeds the guideline of the Nordic Nutrition Recommendations 2012 (NNR), has an effect on bone health in children 0 - 3 years.

Method: The literary search was performed in the databases PubMed and Scopus. The search words used were "bone mineral content", "bone density", "bone health", "vitamin D", "calcitriol", "infant" and "pregnancy". "RCT", "blind*" and "random*" were also used to limit the number of search results, in order to comply with the desired study design.

The studies had to be performed on pregnant women and their children <3 years. Both women and children had to be healthy. The intervention group were to take an average dose of >10µg vitamin D daily via supplements during >1 month of pregnancy. The control group were to take a placebo treatment. The outcome measures had to be bone mineral content (BMC) and bone mineral density (BMD), measured with Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) performed on the child within their first three years of life. All types of animal studies were excluded.

The included studies in this systematic review were quality audited according to the template "*Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*" from *Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)*. The reliability of the results of the included studies was assessed with the help of *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.

Results: The literary search gave 79 results. Nine articles were read in full text, four of which were included in this systematic review. Three of the included studies had moderate risk of bias, whereas one study had high risk. For the outcome measure BMC, one study showed a significant effect for the intervention while another study showed a significant effect that was to the advantage of the control group. Two studies showed no effect. For the outcome measure BMD, only one significant result was reported, which favored the control group. The remaining studies showed no effect.

Conclusion: An intake of vitamin D via supplements during pregnancy that exceeds the NNR 2012 guideline of 10µg/day has overall no clear effect on BMC (++ low certainty). Furthermore, it has not been shown to have any effect on the outcome measure BMD (+++ moderate certainty).

Förkortningar

BMC - Bone Mineral Content (Benmineralinnehåll)

BMD - Bone Mineral Density (Benmineraldensitet)

DXA - Dual-energy X-ray Absorptiometry

EFSA - European Food Safety Authority

ITT - Intention to Treat

MeSH - Medical Subject Headings

NICE - The National Institute for Health and Care Excellence

NNR - Nordic Nutrition Recommendations (Nordiska Näringsrekommendationer)

PICOTSS – Population, intervention, comparison, outcome, timing, setting, study design

PTH - Paratyroideahormon

RCT - Randomized Controlled Trial (Randomiserad kontrollerad studie)

SBU - Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

SGA - Small for Gestational Age (Liten för graviditetsålder)

WHO - World Health Organization

Ordförklaringar

Benmineraldensitet - Ett mått på hur mycket mineralmassa som finns i benvävnaden per kvadratcentimeter.

Benmineralinnehåll - Ett mått på hur mycket mineralmassa som finns i hela- eller en del av kroppen och anges i gram.

Hydroxylering - När en hydroxylgrupp (OH) binds till en förening i ett läge den ej tidigare haft.

Intention to Treat - Innebär att alla studiedeltagare inkluderas i resultatet, även de som frångått studieprotokollet eller ej fullföljt studien.

MeSH-term - Medicinska sökord som kan användas vid sökning i databaser.

Innehållsförteckning

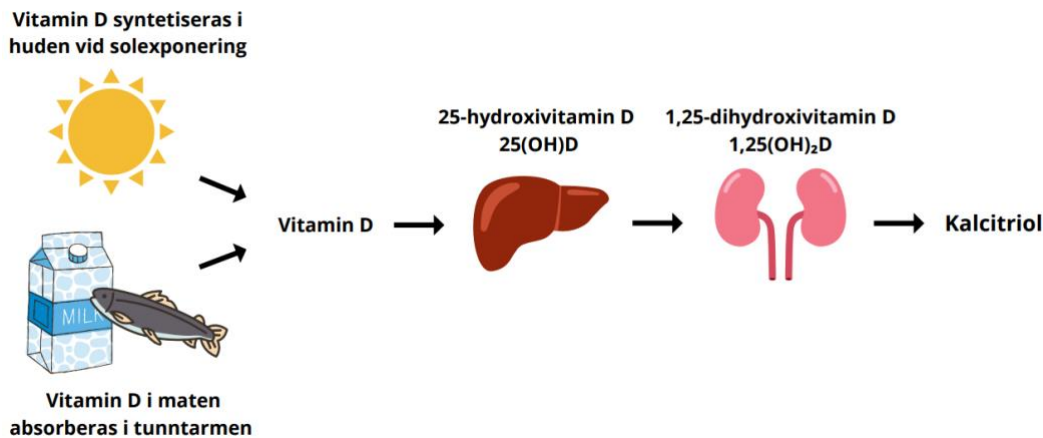
| | |
|--|-----------|
| SAMMANFATTNING | 2 |
| ABSTRACT..... | 3 |
| FÖRKORTNINGAR..... | 4 |
| ORDFÖRKLARINGAR | 4 |
| INNEHÅLLSFÖRTECKNING | 5 |
| 1. INTRODUKTION..... | 7 |
| 1.1 VITAMIN D | 7 |
| <i>Figur I. D-vitaminets metabolism</i> | 7 |
| 1.2 BENHÄLSA..... | 7 |
| 1.2.1 Osteoporos | 8 |
| 1.2.2 Benmätning | 8 |
| 1.3 GRAVIDITET | 8 |
| 1.3.1 D-vitaminmetabolism under graviditet..... | 8 |
| 1.3.2 D-vitaminets betydelse under graviditeten | 9 |
| 1.3.3 Gravidas D-vitaminrekommendationer..... | 9 |
| 1.4 PROBLEMFÖRMULERING..... | 9 |
| 1.5 SYFTE | 10 |
| 1.6 FRÅGESTÄLLNING..... | 10 |
| 2. METOD..... | 10 |
| 2.1 KRITERIER FÖR INKLUDERADE ARTIKLAR..... | 10 |
| <i>Tabell I. Inklusions- och exklusionskriterier</i> | 10 |
| <i>Tabell II. PICOTSS</i> | 11 |
| 2.2 DATAINSAMLINGSMETOD | 11 |
| 2.3 DATABEARBETNING..... | 11 |
| 2.4 GRANSKNING AV STUDIEKVALITET..... | 11 |
| 2.5 GRANSKNING AV EVIDENS | 12 |
| 3. RESULTAT | 12 |
| 3.1 RESULTAT FRÅN SÖKNINGAR OCH IDENTIFIERING AV ARTIKLAR | 12 |
| <i>Figur II. PRISMA Flödesschema, resultat från litteratursökningar och artikelurval</i> | 13 |
| 3.2 INKLUDERADE STUDIER..... | 13 |
| <i>Tabell III. Beskrivning av inkluderade studier</i> | 14 |
| 3.2.1 Cooper C, Harvey N C et al. 2016, Storbritannien | 13 |
| 3.2.2 Vaziri F et al. 2016, Iran | 15 |
| 3.2.3 Sahoo S et al. 2016, Indien | 16 |
| 3.2.4 Brustad N et al. 2020, Danmark..... | 17 |
| <i>Tabell IV. Risk för bias per domän och totalt för inkluderade studier för utfallsmått benmineralinnehåll, BMC</i> | 18 |
| <i>Tabell V. Risk för bias per domän och totalt för inkluderade studier för utfallsmått benmineraldensitet, BMD</i> | 18 |
| <i>Tabell VI. Beskrivning av resultat för utfallsmått benmineralinnehåll, BMC (g)</i> | 19 |
| <i>Tabell VII. Beskrivning av resultat för utfallsmått benmineraldensitet, BMD (g/cm²)</i> | 19 |

| | |
|---|-----------|
| 3. 3 TILLFÖRLITLIGHET FÖR DET SAMMANVÄGDA RESULTATET | 19 |
| 3.3.1 Effektmått BMC..... | 19 |
| 3.3.2 Effektmått BMD | 20 |
| <i>Tabell VIII. Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet.....</i> | <i>20</i> |
| 4. DISKUSSION | 21 |
| 4.1 RESULTATDISKUSSION..... | 21 |
| 4.1.1 Bortfall..... | 21 |
| 4.1.2 Följsamhet..... | 21 |
| 4.1.3 Effektmåttens känslighet..... | 22 |
| 4.1.4 D-vitaminbrist vid baslinjen..... | 22 |
| 4.1.5 Miljöfaktorer..... | 23 |
| 4.1.6 Dospåverkan..... | 24 |
| 4.2 METODDISKUSSION..... | 24 |
| 4.3 JÄMLIK HÄLSA OCH MÄNSKLIGA RÄTTIGHETER..... | 25 |
| 4.4 HÅLLBARHET OCH MILJÖMÄSSIGA ASPEKTER | 26 |
| 5. SLUTSATS..... | 26 |
| REFERENSER | 27 |
| BILAGA I. LITTERATURSÖKNING..... | 31 |

1. Introduktion

1.1 Vitamin D

Vitamin D är ett prohormon som förekommer i två former; vitamin D₂, vars ursprung är växtriket, samt vitamin D₃ som har ett animaliskt ursprung. Uttrycket prohormon innebär att det via kroppens aktivering omvandlas till ett biologiskt aktivt hormon. Vitaminets omvandlingsprocess sker i två steg, där det första sker i levern och det andra i njurarna. I levern omvandlas vitamin D till 25-hydroxivitamin D (25(OH)D), vilket sker via en så kallad hydroxylering. Därefter transporteras 25(OH)D till njurarna där den andra och slutgiltiga aktiveringen äger rum. I detta steg aktiveras 25(OH)D till 1,25-dihydroxivitamin D (1,25(OH)₂D). När 1,25(OH)₂D bildats har således det ursprungliga prohormonet vitamin D aktiverats till ett biologiskt aktivt hormon (1). I *Figur I* presenteras en schematisk bild över D-vitaminets metabolism i kroppen.



Figur I. D-vitaminets metabolism

Människan kan syntetisera vitamin D₃ i huden vid solexponering, samt inta det via kosten eller tillskott. I livsmedel förekommer vitamin D naturligt eller via berikning. Det finns främst i fet fisk och i berikade mejeriprodukter såsom mjölk, samt bords- och matlagningsmargariner(1). Näringsupptaget av vitamin D sker i tunntarmen genom enkel passiv diffusion. Det är ett fettlösligt vitamin, vars absorption i tarmen förbättras vid ett kombinerat intag med fett, även om upptaget också kan ske utan fett närvarande(2). En studie visade att absorptionen av vitamin D förbättrades med 32% vid kombinerat intag av en fettinnehållande måltid jämfört med en fettfri(3).

Individens D-vitaminstatus mäts genom koncentrationen av 25(OH)D via blodprov i serum. En koncentration på <50 nmol/L 25(OH)D i blodet definieras som ett bristtillstånd(4). Detta förekommer hos ca 40,4% av den europeiska population(5). En koncentration på <25 nmol/L benämns som svår brist(1), vilket ca 13% av européerna har sett över ett års tid(5).

1.2 Benhälsa

Skelettets alla ben består av benvävnad, som utgörs av en grundsubstans som kallas bensubstans, inklusive benceller. Cellernas uppgift är att producera, underhålla och bryta ned bensubstansen. Bensubstansen består av kalciumfosfatkristaller, vilket är ämnet som gör att benvävnaden kan klara av det höga tryck som benen utsätts för. Om inlagringen av kalciumfosfatkristaller minskar, vid exempelvis D-vitaminbrist, så minskar förkalkningen av benen. Detta innebär en förlust av benvävnad och därmed en reduktion av benmassan(6).

Kalcium och fosfat är två mineraler som är viktiga för benhälsan och balansen mellan dessa regleras kontinuerligt av 1,25(OH)₂D. En viktig funktion i denna reglering är att öka absorptionen av kalcium i tarmen(1). Utöver tarmabsorptionen hjälper även 1,25(OH)₂D till att

främja nybildning och nedbrytning av ben, genom att aktivera och öka antalet benceller som producerar, underhåller och bryter ned bensubstansen(7).

1.2.1 Osteoporos

Osteoporos är en bensjukdom som innefattar låg benmassa, vilket medför en ökad risk att drabbas av frakturer(1). Detta leder till både försämrad livskvalitet och ökad dödlighet(8). I Skandinavien är incidensen hög oavsett kön(1) och bara i Sverige sker ca 70 000 osteoporosfrakturer varje år(8).

Att förebygga osteoporos är motiverat då det är relaterat till ökad risk för frakturer och förlust av muskelmassa. Båda dessa tillstånd har i dagsläget en hög prevalens och är ett folkhälsoproblem. I 25-årsåldern infaller *peak bone mass*, vilket är den tidpunkt då mängden benmassa är som allra störst. Efter denna tidpunkt minskar mängden benmassa gradvis, vilket innebär att det redan från födsel är viktigt att optimera individens benhälsa för att nå en så hög peak bone mass som möjligt. Vilket i sin tur bidrar till att bibehålla god benhälsa senare i livet(1).

Det finns ett samband mellan utveckling av osteoporos och intag av protein, D-vitamintillskott och andra vitaminer och/eller spårämnen. Det finns däremot inte tillräckligt med forskningsunderlag för att avgöra effekten av dessa interventioner eller hur lång behandlingstid som behövs för att se långvariga effekter(9). Annan forskning visar även att det finns ett samband mellan koncentrationen av 25(OH)D i serum och benhälsa. Det är därför motiverat att ha en adekvat nivå av vitamin D i blodet(10). En serumkoncentration <50 nmol/L är associerat med ogynnsamma effekter på skelettet i form av förlust av benmassa och frakturer (11). Resultat från studier visar att ett kombinerat intag av vitamin D och kalcium kan leda till en reduktion av antalet osteoporosfrakturer(12) och att berikade mejeriprodukter med kalcium och vitamin D har en progressiv inverkan på benmineraldensitet (BMD)(13).

1.2.2 Benmätning

Benmätningar kan utföras med en metod som kallas Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA)(14). DXA utvecklades för att mäta bland annat BMD och benmineralinnehåll (BMC). Metoden använder sig av fotonstrålning på två olika energinivåer. Andelen strålning som absorberas av kroppen möjliggör en beräkning av mängden mineral i skelettet. DXA anses vara så precis att den fungerar som referensmetod för att mäta BMD(15). Genom DXA-mätning kan låg bentäthet identifieras(8).

1.3 Graviditet

En graviditet varar i drygt 38 veckor(1), som delas in i tre olika perioder som benämns *celldelningsperioden*, *embryonalperioden* och *fosterperioden*(6). Under vecka sex till sju startar benbildningen hos embryot, vilket är mellan embryonal- och fosterperioden. Benbildning fortsätter sedan fram till förlossningen. Till en början är det främst brosk som bildas, men vid förlossningen så har den största delen ersatts med benvävnad(16).

1.3.1 D-vitaminmetabolism under graviditet

Den omvandling som sker från vitamin D till 25(OH)D skiljer sig inte mellan gravida och icke-havande. Däremot är omvandlingen av 25(OH)D till 1,25(OH)₂D uppreglerad. Vid graviditetens tolfte vecka är serumkoncentrationen av 1,25(OH)₂D mer än dubbelt så hög, jämfört med en icke-gravid. Den fortsätter sedan att öka till koncentrationer som hos en icke-havande skulle vara toxiska, men som är nödvändiga under graviditeten(17). Utöver detta motsvarar blodets innehåll av 25(OH)D i navelsträngen den 25(OH)D-koncentration som cirkulerar i den gravida kvinnans kropp. Detta indikerar att moderns nivå av 25(OH)D under graviditet påverkar fostrets 25(OH)D-koncentration(18).

1.3.2 D-vitaminets betydelse under graviditeten

Den gravida kvinnans D-vitaminstatus har betydelse för hennes hälsotillstånd, där ett lågt intag av vitaminet har negativ inverkan. Studier visar att låga värden av 25(OH)D främst förekommer i graviditetens senare del och under amningsperioden(19). Vidare så har låga intag av vitamin D under graviditeten kopplats till en ökad risk för havandeskapsförgiftning(20, 21), graviditetsdiabetes(22) och för tidig födsel(23).

Vitamin D spelar ytterligare en viktig roll under graviditeten då den gravida kvinnan har ett förhöjt kalciumbehov(24). Det förhöjda behovet beror på att kalcium är en viktig mineral för utvecklandet av fostrets skelett, särskilt under graviditetens tre sista månader(25). Vitamin D är nödvändigt under denna period för både upptaget av kalcium och regleringen av kalciumnivåerna(26, 27).

Det finns underlag som stödjer hypotesen att den gravida kvinnans näringsstatus har betydelse för barnets hälsoutfall. Redan innan kvinnan har blivit befruktad har hennes näringsstatus betydelse för graviditetens slutliga utfall(28). Den gravida kvinnans D-vitaminintag har studerats i relation till det nyfödda barnets längd och vikt, huruvida barnet är för tidigt fött, född med låg vikt, alternativt kategoriseras som liten för sin graviditetsålder (Small for Gestational Age, SGA). Både vikt och längd vid födsel har visats vara större hos nyfödda barn till kvinnor som intagit D-vitamintillskott under graviditeten. Däremot har inget samband kunnat kopplas mellan supplementering och förekomst av SGA, låg födelsevikt eller för tidig födsel. Det krävs dock mer forskning inom området för att nå en slutsats(29). I linje med tidigare resultat visades det i en annan studie att barnen föddes med en lägre vikt och längd om deras moder hade en D-vitaminstatus <25 nmol/L(18). Ytterligare studier har visat att moderns D-vitaminstatus har påverkat utvecklingen av lårbenet(30), samt dess längd och diameter hos fostret(31). Moderns 25(OH)D-koncentration i blodet under graviditeten har även påvisats vara positivt associerat med barnets peak bone mass vid ung vuxen ålder(32).

1.3.3 Gravidas D-vitaminrekommendationer

Rekommenderat intag av vitamin D för gravida i Sverige baseras på *Nordiska Näringsrekommendationerna 2012* (NNR), vilka rekommenderar 10µg/dag(24). Även *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) rekommenderar 10µg/dag(33). Alla organisationer rekommenderar dock inte samma intag. *European Food Safety Authority* (EFSA) rekommenderar 15µg/dag(34), medan *World Health Organization* (WHO) rekommenderar 5µg/dag. Enligt WHO rekommenderas gravida kvinnor inte tillskott om brist ej föreligger(35). Enligt *The Endocrine Society* har gravida ett behov av 15µg/dag, men det krävs 50µg/dag för att upprätthålla en 25(OH)D-koncentration i serum som överstiger 95,4nmol/L(4). Det finns således ingen enighet mellan de olika riktlinjerna(36).

1.4 Problemformulering

I Sverige inträffar cirka 70 000 osteoporosfrakturer varje år, vilket leder till både ökad dödlighet och försämrad livskvalitet(8). Detta innebär en stor belastning för vården och därför är faktorer som förebygger osteoporosutveckling motiverat att undersöka. Då *peak bone mass* inträffar i 25-årsåldern och benmassan därefter successivt avtar är det viktigt att så hög benmassa som möjligt uppnås vid denna ålder. För att optimera benmassan måste barn redan från födseln ha de rätta förutsättningarna för att utveckla denna(1). Det finns flera faktorer som påverkar benmassan, varav en är D-vitaminstatus. Det är därför motiverat att undersöka om den gravida kvinnans D-vitaminintag påverkar barnets benhälsa, samt om detta kan implementeras som en del av mödravården för att förhindra utvecklingen av osteoporos hos barnet senare i livet.

1.5 Syfte

Syftet med denna systematiska översikt är att undersöka om ett intag av D-vitamintillskott under graviditeten, där dosen överstiger NNR 2012 rekommendation, har effekt på benhälsa hos barn 0 – 3 år.

1.6 Frågeställning

Har ett genomsnittligt intag av >10µg vitamin D/dag via tillskott under graviditeten effekt på benhälsan hos barn 0 – 3 år mätt som BMC och BMD?

2. Metod

I denna systematiska översikt har publicerade artiklar inom ämnet vitamin D och benhälsa identifierats. Litteraturen har granskats och dess data har systematiskt bearbetas och analyserats för att kunna besvara arbetets frågeställning. Nedan redovisas arbetsprocessen i detalj.

2.1 Kriterier för inkluderade artiklar

I litteratursökningen inkluderades randomiserade kontrollerade studier (RCT) inom givet ämne, med populationen gravida kvinnor och deras barn. Endast studier skrivna på svenska eller engelska inkluderades. Studierna skulle redovisa barnets benhälsa mätt som BMC och BMD, utförd med DXA på helkropp. Barnets ålder skulle vara ≤3 år vid genomförd DXA-mätning. Interventionsgruppen skulle bestå av kvinnor som under sin graviditet intagit en genomsnittlig dos på >10µg av vitamin D via supplement, konsekvent >1mån. Kontrollgruppen skulle bestå av gravida kvinnor, som intagit placebobehandling. En daglig dos av vitamin D på ≤10µg via D-vitamintillskott accepterades i kombination med placebobehandlingen. Dosen av vitamin D fastställdes av författarna, baserat på NNR 2012 rekommendation om ett dagligt intag av vitamin D på 10µg/dag(24). Mödrar och barn i både intervention- och kontrollgrupp skulle vara fullt friska. Studier exkluderades om de var utförda på djur. Översikt av inklusions- och exklusionskriterier presenteras i *Tabell I*. I *Tabell II* definieras denna systematiska översikts frågeställning genom att delas upp i ett PICOTSS, vilket presenterar population, intervention, kontroll, utfall, timing, setting och studiedesign.

Tabell I. Inklusions- och exklusionskriterier.

| | |
|----------------------------|---|
| Inklusionskriterier | RCT ^a Studier skrivna på svenska och engelska. Interventionsgrupp av kvinnor som intagit en genomsnittlig dos på >10µg vitamin D/dag via tillskott >1 månad under graviditet. Kontrollgrupp av kvinnor som intagit placebobehandling. Ett kombinerat intag av ≤10µg vitamin D/dag via tillskott accepteras. Endast gravida kvinnor och deras barn, samtliga fullt friska. Barn ≤3 år. BMC ^b och BMD ^c mätt med DXA ^d på helkropp inom barnets tre första levnadsår. |
| Exklusionskriterier | Studier gjorda på djur. |

^a Randomiserad kontrollerad studie

^b Benmineralinnehåll

^c Benmineraldensitet

^d Dual-energy X-ray Absorptiometry

Tabell II. PICOTSS

| Population | Intervention | Kontroll | Utfall | Timing | Setting | Studiedesign |
|--|--|---|---|---|---------|--------------------|
| Friska gravida kvinnor och deras barn ≤3 år. | Friska gravida kvinnor som i genomsnitt intar >10µg vitamin D/dag via tillskott. | Friska gravida kvinnor som intar placebobehandling. | Barnets benhälsa mätt som BMC ^a och BMD ^b . | Supplementering > 1 mån under graviditeten. | Alla. | RCT ^c . |

^a Benmineralinnehåll

^b Benmineraldensitet

^c Randomiserad kontrollerad studie

2.2 Datainsamlingsmetod

Sökning efter litteratur genomfördes i två olika databaser: PubMed och Scopus. I sökningarna användes fria sökord, samt MeSH-termer inom ämnesområdet(37). Exempel på sökord som användes var olika benämningar för mått på benhälsa såsom "bone mineral content", "bone density" och "bone health". Även "Vitamin D", "calcitriol" och "infant" inkluderades, samt "pregnancy" uttryckt i både singular och plural. Varken filter eller avgränsningar användes i sökningen. Däremot användes specificerade sökord för randomiserade kontrollerade, samt blindade studier för att avgränsa antalet sökträffar till den litteratur som uppfyllde kravet för önskad studiedesign. Litteratursökningen genomfördes på PubMed respektive Scopus, båda vid samma tillfälle (210322). Detaljerad redogörelse av sökningen samt inkluderade sökord återfinns i *Bilaga 1*. Kompletterande sökning genomfördes 280422 och vid detta tillfälle hade det inte tillkommit några nya artiklar av relevans.

2.3 Databearbetning

Efter litteratursökningen på PubMed och Scopus laddades artiklarnas referenser ned till referenshanteringsprogrammet EndNote där dubletter identifierades. De unika artiklarnas titel granskades sedan gemensamt av författarna för att bedöma dess relevans för denna systematiska översikt. Efter detta granskades kvarstående artiklars abstrakt där de inkluderades eller exkluderades baserat på dess överensstämmelse med formulerade inklusions- och exklusionskriterier. Även detta moment genomfördes i grupp. De kvarstående artiklarna lästes i fulltext och bedömdes individuellt av författarna utifrån kriterierna för inkludering och exkludering. De individuella bedömningarna diskuterades därefter gemensamt och författarna enades om vilka artiklar som uppfyllde samtliga kriterier för att inkluderas i denna systematiska översikt. I *Figur II* redovisas resultatet av litteratursökningen.

De ingående artiklarnas data gällande population, deltagarantal, intervention, kontroll, barnets ålder vid utförd DXA mätning, samt kvinnornas 25(OH)D-koncentration i blodet vid baslinjen extraherades och sammanställdes översiktligt i *Tabell III*.

Studiernas resultat för effektmåtten BMC och BMD extraherades och sammanställdes i *Tabell VI* och *VII*. I tabellerna anges slutvärde för interventions- och kontrollgruppen samt p-värdet. För att bedöma effekten av interventionerna räknade författarna ut differensen mellan grupperna, även detta redovisas i tabellerna.

2.4 Granskning av studiekvalitet

De fyra artiklarna som inkluderades i denna systematiska översikt granskades separat av de tre författarna för utfallen BMC och BMD. En gradering av låg, måttlig eller hög risk för bias

fastställdes inom varje område. Studierna granskades för risk för bias med hjälp av granskningsmallen "Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))" från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Mallen inkluderar sex olika områden för att bedöma systematisk snedvridning av resultat: *randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, rapportering* och *jäv/intressekonflikter*. Slutligen sammanvägdes de individuella riskbedömningarna för systematisk snedvridning i en gemensam diskussion och en sammanvägd risk för bias fastställdes gemensamt. Bedömningen av risk för bias redovisas i *Tabell IV* och *V*.

2.5 Granskning av evidens

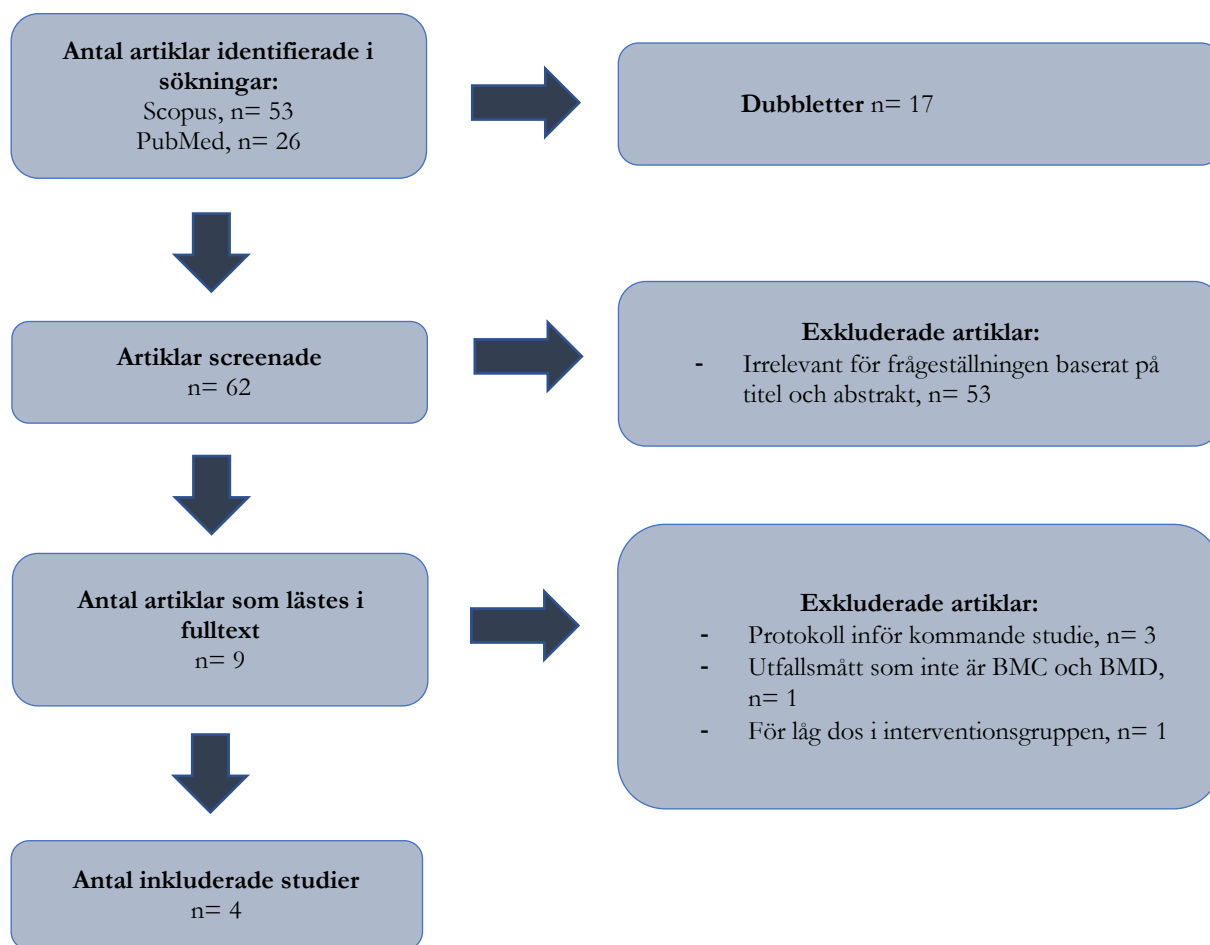
Studierna evidensgraderades både individuellt och gemensamt. Bedömningen baserades på systemet *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*. Till hjälp användes en mall som skapats av Göteborgs Universitet – "Underlag för sammanvägd bedömning av resultatets tillförlitlighet enligt GRADE". Kapitel nio i SBU:s metodbok användes som vägledning under processen(38). Tillförlitligheten av studiernas resultat bedömdes utifrån fem områden som innefattar *risk för bias, publikationsbias, bristande precision, bristande samstämmighet* och *bristande överförbarhet*. Ingående studier i denna systematiska översikt är RCT och denna studiedesign utgår från högsta tillförlitligheten uttryckt som (++++). Därefter sker avdrag om brister inom det enskilda området förekommer. När samtliga områden för evidensgradering har bedömts görs en sammanställning av resultatet där studiernas tillförlitlighet redovisas som *hög* (++++), *måttlig* (+++), *låg* (++) eller *mycket låg* (+). Vid mycket låg tillförlitlighet kan det inte avgöras huruvida studiens resultat stämmer eller ej. Bedömningen av GRADE redovisas i *Tabell VIII*.

3. Resultat

Totalt fyra artiklar uppfyllde de krav som formulerats för inkludering i denna systematiska översikt. Dessa har kvalitetsgranskats och resultatens tillförlitlighet har bedömts. Effektmåtten som bedömningarna baserats på är BMC och BMD. I *Tabell III* beskrivs studierna i detalj och dataextraktionen för effektmåtten presenteras i *Tabell VI* och *VII*.

3.1 Resultat från sökningar och identifiering av artiklar

Litteratursökningen resulterade i totalt 79 sökträffar, varav 26 från PubMed och 53 från Scopus. Av dessa var 17 dubletter, 62 artiklar var således unika. Vid bedömning av studiernas relevans via titel och abstrakt exkluderades 53. Antalet artiklar som lästes i fulltext var nio: sju från PubMed och två från Scopus. Tre av dessa exkluderades då det var studieprotokoll inför kommande studier(39-41), en studie exkluderades på grund av felaktigt utfallsmått(42) och en studie uppfyllde inte inklusionskriteriet för D-vitamindos i interventionsgruppen(14). Antalet studier som inkluderades i denna systematiska översikt var fyra. Översiktlig redogörelse för litteratursökningens resultat redovisas i *Figur II*.



Figur II. *PRISMA Flödesschema, resultat från litteratursökningar och artikelurval.*

3.2 Inkluderade studier

3.2.1 Cooper C, Harvey N C et al. 2016, Storbritannien

”Maternal gestational vitamin D supplementation and off spring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial”(43).

3.2.1.1 Studiedesign

Studien var dubbelblindad och randomiserad. Syftet var att undersöka om nyfödda barn vars mödrar fått tillskott av en hög dos vitamin D under graviditeten hade högre BMC och BMD än vad barnen vars mödrar som fått standarddos hade. De gravida kvinnorna randomiserades till interventions- eller kontrollgrupp vid gravidvecka 14, eller så snart som möjligt innan gravidvecka 17. Studiepopulationen bestod av 1134 kvinnor, som skulle vara ≥ 18 år i gravidvecka ≤ 17 . Exkludering gjordes av mödrar och barn som inte var fullt friska samt om modern hade ett intag av D-vitamintillskott $>10\mu\text{g}/\text{dag}$ redan innan studiestart. Screening via blodprov utfördes för att exkludera kvinnor med allvarlig 25(OH)D-brist ($<25\text{nmol/L}$).

Interventionsgruppen ombads inta en kapsel innehållandes $25\mu\text{g}$ vitamin D/dag fram till förlossning. Kontrollgruppen intog 1 placebotablett/dag fram till förlossning. Utöver studiens tilldelade behandling uppmanades båda studiegrupperna att inta de rekommenderade tillskotten för

gravida, där upp till 10µg vitamin D/dag ingick. DXA-mätningar utfördes på barnen inom två veckor från födseln. Barnen var under utförandet avklädda och inlindade i en handduk för att minimera risk för oanvändbara mätningar. Resultaten från DXA-mätningen granskades av blindad personal, där mätningar av låg kvalitet exkluderades.

Tabell III. Beskrivning av inkluderade studier.

| | Cooper C, Harvey N C et.al. 2016, Storbritannien(43) | Vaziri F et.al. 2016, Iran(44) | Sahoo S et.al 2016, Indien(45) | Brustad N et.al 2020, Danmark(46) |
|---|---|---|--|--|
| Studiedesign | Dubbelblindad RCT ^a | Dubbelblindad RCT | Dubbelblindad RCT | Dubbelblindad RCT |
| Population | Gravida friska kvinnor >18 år i gravidvecka 14–17 | Gravida friska kvinnor >18 år i gravidvecka 26–28 | Gravida friska kvinnor >18 år i gravidvecka <20 | Gravida friska kvinnor i gravidvecka 22–26 |
| Antal deltagare randomiserade(n) | 1134 | 153 | 300 | 623 |
| Bortfall(%) | 41,4 | 83,7 | 82,7 | 71,6 |
| Intervention | Intag av 25µg + 10 µg ^b vitamin D/dag från gravidvecka 14 fram till förlossning | Intag av 50µg vitamin D/dag från gravidvecka 26-28 fram till förlossning. | Grupp 1 Intag av 1500µg vitamin D var 4e vecka från gravidvecka 14-20 fram till förlossning. Grupp 2 Intag av 1500µg vitamin D var 8e vecka från gravidvecka 14-20 fram till förlossning. | Intag av 60µg + 10 µg ^b vitamin D/dag från gravidvecka 24 fram till en vecka efter förlossning. |
| Kontroll | Placebobehandling + 10 µg ^b vitamin D/dag från gravidvecka 14 fram till förlossning. | Placebobehandling från gravidvecka 26-28 fram till förlossning. | Placebobehandling + 10 µg ^b vitamin D/dag från gravidvecka 14-20 fram till förlossning. | Placebobehandling + 10 µg ^b vitamin D/dag från gravidvecka 24 fram till en vecka efter förlossning. |
| 25(OH)D – brist vid baslinjen^c (%) <i>Intervention jmf. kontroll</i> | 63 jmf. 59 | Anges ej | 91 ^d och 92 ^e jmf. 77 | 14 jmf. 9 |
| Barnens ålder vid DXA-mätning | 0 - 2 veckor | 23.04 ± 9.97 dagar efter födsel | 12 - 16 månader | 3 år |

^a Randomiserad kontrollerad studie

^b Inom ramen för rutinmässig mödravård

^c 25(OH)D-koncentration >25 nmol/L <50 nmol/L

^d Interventionsgrupp 1

^e Interventionsgrupp 2

3.2.1.2 Resultat

Studiepopulationen bestod av 1134 kvinnor varav 565 i interventionsgruppen respektive 569 i kontrollen. Vid baslinjen förelåg en 25(OH)D-koncentration på 25-50nmol/L hos 63% av kvinnorna i interventionsgruppen, respektive 59% i kontrollgruppen. Antalet DXA-mätningar utförda på hela kroppen vid studiens slut var 665 varav 327 i kontrollgruppen och 338 i interventionsgruppen. Studiens resultat visade att ett tillskott på 25µg/dag från gravidvecka 14 fram

till förlossningen inte ökar barnets BMC ($p=0,21$) eller BMD ($p=0,96$). Det fanns däremot ett samband mellan behandlingseffekt och den årstid som förlossningen ägde rum. Studien fann att det skulle kunna vara mer fördelaktigt med supplementering av vitamin D för gravida som föder under vintersäsongen, då dessa barn i interventionsgruppen hade högre BMC och BMD än de i kontrollen. Samma effekt kunde inte ses hos barn födda under andra årstider. Det uppges ej om biverkningar av interventionen förekom.

3.2.1.3 Risk för bias

I domänen *randomisering* bedömdes risken för bias vara låg. Randomiseringsprocessen genomfördes via en datorgenererad blockrandomisering. Studien visade inte heller på några stora eller betydande skillnader vid baslinjen. I den andra domänen bedömdes *avvikelser från planerade interventioner*. Detta område bedömdes ha låg risk för bias då både deltagare, forskare och annan inblandad personal var blindade. Studiens bortfall var 41,4%, vilket bedömdes vara ett högt bortfall. Bortfallet var däremot likartat i båda grupperna, sett till både antal och orsak. Bedömningen av risk för bias skattades därför som måttlig i området *bortfall*. I den fjärde domänen, *mätning av utfall*, bedömdes det vara låg risk för bias då de som genomförde och tolkade DXA-mätningarna var blindade, likaså var deltagarna och forskarna. I det femte området, *rapportering*, fastställdes en måttlig risk för bias. Studien hade frångått sitt protokoll. I protokollet angavs att en *Intention to Treat-analys (ITT)* skulle utföras, vilket ej genomfördes. Forskarna uppger att anledningen till att detta ej gjordes var att baslinjevärden för BMC och BMD saknades. Slutligen uppgavs att studiens författare tidigare varit involverade med flera olika typer av företag, bland annat läkemedelsföretag. Inget av dessa företag hade däremot sponsrat eller finansierat studien. Detta bedömdes således ej ha påverkat studiens utfall och redovisade resultat. Studiens sammanvägda risk för bias skattades som måttlig för båda utfallsmåtten. Bedömning av risk för bias presenteras i *Tabell IV* och *V*.

3.2.2 Vaziri F et al. 2016, Iran

"Vitamin D supplementation during pregnancy on infant anthropometric measurements and bone mass of mother-infant pairs: A randomized placebo clinical trial"(44).

3.2.2.1 Studiedesign

Studien var en dubbelblindad RCT. Studiens syfte var att undersöka om ett intag av D-vitamintillskott från och med gravidvecka 26 - 28 till och med förlossningen hade effekt på barnets BMC och BMD. Gravida kvinnor randomiserades till en interventions- eller kontrollgrupp med hjälp av blockrandomisering. De inkluderade deltagarna skulle vara friska kvinnor ≥ 18 år, samt ha ett friskt barn. De deltagare som hade konsumerat tillskott av vitamin D < 8 veckor inför studien exkluderades. Även de kvinnor som bedömdes ha låg följsamhet exkluderades ur studien.

Interventionsgruppen supplementerades med $2 \times 25 \mu\text{g}$ (totalt $50 \mu\text{g}/\text{dag}$) vitamin D dagligen, från vecka 26–28 fram till förlossning. Kontrollgruppen fick två placebotabletter dagligen. Under studiens gång fick samtliga deltagare även den standardbehandling som rekommenderas för gravida, vilket inkluderade tillskott av olika former. Barnens BMC och BMD mättes med DXA och mätningen utfördes av blindad personal kort efter förlossningen. Barnen lindades under mätningen in i en filt och mödrarna ombads amma sitt barn tills det somnade för att underlätta DXA-mätningen.

3.2.2.2 Resultat

I studien deltog 153 gravida kvinnor. Serumkoncentrationen av 25(OH)D vid baslinjen var i snitt $36,9 \text{ nmol/L}$ i interventionsgruppen samt $40,45 \text{ nmol/L}$ i kontrollgruppen. Antalet DXA-mätningar utförda på hela kroppen var 25 – 13 från interventionsgruppen, respektive tolv från kontrollgruppen. Barnens medelålder vid utförd DXA-mätning var 23 dagar. Studiens resultat

visade att ett intag på 50µg vitamin D/dag inte hade någon effekt på varken BMC ($p=0,94$) eller BMD ($p=0,54$) hos barnet. Det uppges ej om biverkningar förekom av interventionen.

3.2.2.3 Risk för bias

I det första området, *randomisering*, bedömdes studien ha en måttlig risk för bias. Detta på grund av att randomiseringen var blindad och genomförd via blockrandomisering, men om den är slumpgenererad framgår ej. Det andra området var *avvikelser från planerade interventioner* som bedömdes ha låg risk för snedvridna resultat, då studien var dubbelblindad. Av samma anledning bedömdes område fyra, *mätning av utfall*, ha låg risk för bias. I områdena tre (*bortfall*) och fem (*rapportering*) bedöms studien ha en hög risk för bias. Bortfallet var stort, 83,7% och anledningen till detta redovisas ej. Bortfallet var däremot likartat mellan interventions- och kontrollgruppen, då det var 13 respektive tolv deltagare kvar vid studiens avslut. *Rapporteringen* bedömdes ha hög risk för bias då protokollet var publicerat endast några månader innan studien slutfördes. Detta tolkas som att det finns en risk att protokollet har skrivits, eller korrigerats, under tiden som studiens resultat började sammanställas. Protokollet innehöll inte information kring vilka analyser som skulle utföras och forskarna angav inte heller vilka exakta utfallsmått som skulle mätas. De använde sig istället av ett samlingsbegrepp som ej har definierats för vilka mått det innefattar. Författarna deklarerar att de inte föreligger några intressekonflikter som har påverkat utfallet och därmed bedöms det att risk för jäv inte föreligger. Den sammanvägda värderingen av studiens risk för bias uppskattas vara hög för båda utfallsmåtten. Bedömning av risk för bias presenteras i *Tabell IV* och *V*.

3.2.3 Sahoo S et al. 2016, Indien

”Maternal vitamin D supplementation in pregnancy and offspring outcomes: a double-blind randomized placebo-controlled trial”(45).

3.2.3.1 Studiedesign

Studien var dubbelblindad och randomiserad. Syftet var att undersöka benhälsan hos barn vars mammor fått supplementering av vitamin D under sin graviditet. Studiepopulationen bestod av kvinnor i gravidvecka 14–20, vilka randomiserades in i tre olika grupper. För att inkluderas i studien skulle kvinnorna vara ≥ 18 år och friska. Även deras barn skulle vara friska. De kvinnor som intagit D-vitamintillskott de senaste tre månaderna innan studiestart exkluderades.

Studien hade två olika interventionsgrupper - grupp 1 och grupp 2. Interventionen för grupp 1 var ett intag av 1500µg vitamin D var fjärde vecka. Interventionen för grupp 2 var ett intag av 1500µg vitamin D var åttonde vecka. Grupp 3 var kontrollgruppen, vilka tillgavs placebobehandling. Samtliga studiegrupper tilldelades 1g kalcium/dag, men kalciumtabletten som grupp 3 tilldelades innehöll även 10 µg vitamin D. Följsamheten kontrollerades genom att deltagarna observerades när tillskotten intogs. DXA-mätningar utfördes på barnen vid åldern 12–16 månader för att bedöma BMC och BMD. Barnen fick lugnande medel inför DXA-utförandet och mätningar av låg kvalitet exkluderades.

3.2.3.2 Resultat

Studiepopulationen bestod av totalt 300 kvinnor, med 100 i respektive grupp. Vid baslinjen hade 91–92% av kvinnorna i interventionsgrupperna en 25(OH)D-koncentration < 50 nmol/L. Hos kontrollgruppen hade 77% av kvinnorna samma koncentration. Antalet DXA-mätningar utförda på hela kroppen var 52: 23 i grupp 1, 13 i grupp 2 och 16 i grupp 3. Studien visade signifikant resultat som gynnade kontrollgruppen för BMC ($p=0,006$) och BMD ($p=0,001$). Detta jämfört med både interventionsgrupp 1 och 2. Det uppges ej om biverkningar av interventionen förekom.

3.2.3.3 Risk för bias

Den första domänen, *randomisering*, bedömdes ha låg risk för bias då randomiseringsprocessen var datorgenererad och dubbelblindad. *Avvikelser från planerade interventioner* bedömdes ha en låg risk för

snedvridning av samma anledning som det första området *Bortfallet* granskades i den tredje domänen där studien hade ett stort bortfall (82,7%), samt saknade genomförda känslighetsanalyser. Bortfallet var däremot likartat i båda grupperna och anledningen till det redovisas. Den sammanvägda risken för bias skattades därför som måttlig. *Mätning av utfall* värderades ha en låg risk för bias då det tydligt framgår i studien att de som mätte DXA var blindade. En måttlig risk för bias fastställdes i det femte området som behandlar *rapportering*, eftersom studieprotokoll inte kunde hittas. Bedömningen för detta område fick således genomföras via jämförande av studiens metod och resultatdel. Bedömningen blev enligt jämförelsen låg, men eftersom protokollet saknades fastställdes trots detta en måttlig risk för bias. Detta på grund av det ej kan garanteras att studien har genomförts enligt en tidigare fastställd plan. Författarna till studien deklarerade att det ej fanns några intressekonflikter som kan ha påverkat utfallet. Helhetsbedömningen för studiens risk för bias bedömdes vara måttlig för båda utfallsmåtten. Bedömning av risk för bias presenteras i *Tabell IV* och *V*.

3.2.4 Brustad N et al. 2020, Danmark

"Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D Supplementation in Pregnancy on Bone Mineralization in Offspring Until Age 6 Years A Prespecified Secondary Analysis of a Double-Blinded, Randomized Clinical Trial"(46).

3.2.4.1 Studiedesign

Studien var en dubbelblindad RCT, vars syfte var att undersöka huruvida ett intag av hög- respektive standarddos av D-vitamin tillskott under graviditeten gav effekt på BMC eller BMD hos barn ≤ 6 år. En intervention med intag av fleromättade fetter pågick parallellt.

Kvinnorna randomiserades in i två grupper där interventionsgruppen tillgavs en daglig dos av 60 μ g vitamin D. Kontrollgruppen fick matchande placebotabletter. Båda grupperna skulle inta dessa tabletter från gravidvecka 24 till och med en vecka efter förlossning. Utöver detta uppmanades båda studiegrupperna att fortsätta ta en daglig dos av vitamin D på 10 μ g enligt rekommendationer från *Danish Health Authority*. Följsamheten kontrollerades genom att deltagarna fick återlämna förpackningarna med tillskott så att kvarvarande tabletter kunde räknas. Barnets benhälsa mättes vid tre- och sex årsålder. Mätningarna genomfördes på hela kroppen med DXA och gav värden för BMC och BMD. DXA-mätningarna granskades av en erfaren specialist där resultat av låg kvalitet exkluderades.

3.2.4.2 Resultat

I studien deltog 623 kvinnor: 315 i interventionsgruppen och 308 i kontrollen. Vid studiestart förelåg en 25(OH)D-koncentration <50 nmol/L hos 16% av kvinnorna i interventionsgruppen och 12% i kontrollgruppen. Det var 177 utförda DXA-mätningar på hela kroppen vid tre årsålder: 82 från interventionsgruppen respektive 95 från kontrollen. DXA-mätningen visade att barnen i interventionsgruppen hade signifikant högre BMC ($p=0,04$) jämfört med kontrollgruppen. Vidare så kunde inga signifikanta skillnader ses för BMD ($p=0,16$). Det uppges ej om biverkningar av interventionen förekom.

3.2.4.3 Risk för bias

Randomiseringsprocessen genomfördes via en datorgenererad lista av slumpmässiga nummer som utfördes av en utomstående. Studien var dubbelblindad och vid baslinjen fanns inga obalanser som tydde på brister i randomiseringen. Domänen *randomisering* bedömdes därför ha låg risk för systematisk snedvridning. *Avvikelser från planerade interventioner* bedömdes även ha låg risk för bias. Detta då studien var dubbelblindad samt att interventions- och kontrollgruppen intog matchande kapslar innehållandes vitamin D eller placebo. I den tredje domänen där *bortfallet* analyserades bedömdes risken för snedvridning vara måttlig. Bortfallet var stort (71,6%) och det framgick ej om

känslighetsanalyser genomförts för att stärka resultatet. Bortfallet var däremot likartat i båda grupperna till både storlek och orsak och ansågs ej vara relaterat till utfallsmåttet, därav bedömdes den övervägande risken för snedvridning som måttlig. Risken för bias vid *mätning av utfall* värderades som låg då datainsamlingen inte skilde sig åt mellan studiegrupperna, samt att justeringar gjorts för ålder, kön, längd och vikt vid DXA-mätningen. *Rapporteringen* bedömdes uppnå måttlig risk för snedvridning. I studieprotokollet framgick förutbestämda planer för vilka utfallsmått som skulle analyseras, däremot saknades information kring planerade analysmetoder. Forskarna deklarerade att det ej fanns några intressekonflikter som påverkat studiens resultat. Studiens sammanvägda bedömning av risk för bias skattas som måttlig, sett till båda utfallsmåtten. Bedömning av risk för bias presenteras i *Tabell IV* och *V*.

Tabell IV. Risk för bias per domän och totalt för inkluderade studier för utfallsmått benmineralinnehåll, BMC.

| | Domän 1 <i>Randomisering</i> | Domän 2 <i>Avvikelser från planerade interventioner</i> | Domän 3 <i>Bortfall</i> | Domän 4 <i>Mätning av utfall</i> | Domän 5 <i>Rapportering</i> | Jäv | Överlag |
|--|--|---|-----------------------------------|--|---------------------------------------|------------|----------------|
| Studie 1 Cooper C, Harvey N C et.al., 2016, Storbritannien(43) | Låg | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Nej | Måttlig |
| Studie 2 Vaziri F et.al., 2016, Iran(44) | Måttlig | Låg | Hög | Låg | Hög | Nej | Hög |
| Studie 3 Sahoo S et.al., 2016, Indien(45) | Låg | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Nej | Måttlig |
| Studie 4 Brustad N et.al., 2020, Danmark(46) | Låg | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Nej | Måttlig |

Tabell V. Risk för bias per domän och totalt för inkluderade studier för utfallsmått benmineraltäthet, BMD.

| | Domän 1 <i>Randomisering</i> | Domän 2 <i>Avvikelser från planerade interventioner</i> | Domän 3 <i>Bortfall</i> | Domän 4 <i>Mätning av utfall</i> | Domän 5 <i>Rapportering</i> | Jäv | Överlag |
|---|--|---|-----------------------------------|--|---------------------------------------|------------|----------------|
| Studie 1 Cooper C, Harvey N C, 2016, Storbritannien(43) | Låg | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Nej | Måttlig |
| Studie 2 Vaziri F, 2016, Iran(44) | Måttlig | Låg | Hög | Låg | Hög | Nej | Hög |
| Studie 3 Sahoo S, 2016, Indien(45) | Låg | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Nej | Måttlig |
| Studie 4 Brustad N, 2020, Danmark(46) | Låg | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Nej | Måttlig |

Tabell VI. Beskrivning av resultat för utfallsmått benmineralinnehåll, BMC (g).

| | Slutvärde interventionsgrupp | Slutvärde kontrollgrupp | Differens mellan intervention och kontroll | P-värde för differens | Övrigt |
|--|--|-------------------------------------|--|-----------------------|------------------------------|
| Studie 1 Cooper C, Harvey N C et.al., 2016, Storbritannien(43) | 60,5 (59,3 – 61,7) | 61,6 (60,3 – 62,8) | -1,1 | 0,21 | |
| Studie 2 Vaziri F et.al., 2016, Iran(44) | 80,97 ± 17.97 | 81,16 ± 24.02 | -0,19 | 0,94 | |
| Studie 3 Sahoo S et.al., 2016, Indien(45) | Grupp 1 ^a : 213,1 ± 46.2 Grupp 2 ^b : 202,9 ± 29.9 | Grupp 3 ^c : 250,8 ± 42.5 | Grupp 1: -37,7 Grupp 2: -47,9 | 0,006 ^d | $p = 0,02^e$ $p = 0,01^f$ |
| Studie 4 Brustad N et.al., 2020, Danmark(46) | 526,2 ± 60.3 | 513,5 ± 58,9 | 12,7 | 0,04 | |

^a Interventionsgrupp som fick 1500µg vitamin D via tillskott var fjärde vecka

^b Interventionsgrupp som fick 1500µg vitamin D via tillskott var åttonde vecka

^c Kontrollgrupp som fick placebobehandling + 10µg vitamin D/dag

^d Totalt mellan grupperna

^e Mellan grupp 1 och 3

^f Mellan grupp 2 och 3

Tabell VII. Beskrivning av resultat för utfallsmått benmineraldensitet, BMD (g/cm²).

| | Slutvärde interventionsgrupp | Slutvärde kontrollgrupp | Differens mellan intervention och kontroll | P-värde för differens | Övrigt |
|---|--|--------------------------------------|--|-----------------------|--------------------------------|
| Studie 1 Cooper C, Harvey N C et. al., 2016, Storbritannien(43) | 0,203 (0,200–0,205) | 0,203 (0,200–0,205) | 0 | 0,96 | |
| Studie 2 Vaziri F et.al., 2016, Iran(44) | 0,194 ± 0.044 | 0,192 ± 0.034 | 0,002 | 0,54 | |
| Studie 3 Sahoo S et.al., 2016, Indien(45) | Grupp 1 ^a : 0,295 ± 0.041 Grupp 2 ^b : 0,287 ± 0.023 | Grupp 3 ^c : 0,335 ± 0.033 | Grupp 1: -0,04 Grupp 2: -0,048 | 0,001 ^d | $p = 0,003^e$ $p = 0,002^f$ |
| Studie 4 Brustad N et.al., 2020, Danmark(46) | 0,61 ± 0.04 | 0,60 ± 0.04 | 0,01 | 0,16 | |

^a Interventionsgrupp som fick 1500µg D-vitamin via tillskott var fjärde vecka

^b Interventionsgrupp som fick 1500µg D-vitamin via tillskott var åttonde vecka

^c Kontrollgrupp som fick placebobehandling + 10µg vitamin D/dag

^d Totalt mellan grupperna

^e Mellan interventionsgrupp 1 och kontrollgrupp (grupp 3)

^f Mellan interventionsgrupp 2 och kontrollgrupp (grupp 3)

3. 3 Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet

3.3.1 Effektmått BMC

För området *risk för bias*, enades författarna om att det fanns vissa begränsningar [?] då bortfallet var stort i samtliga studier och att känslighetsanalyser ej utförts trots att detta kunnat stärka resultatens tillförlitlighet. *Bristande samstämmighet* bedömdes finnas mellan studiernas resultat. En

studie(45) redovisade fördelaktiga resultat för kontrollgruppen, medan en studies(46) resultat gynnade interventionen. Två av studierna(43, 44) hade samstämmiga resultat som varken gynnade intervention- eller kontrollgruppen. Detta bedömdes som bekymmersam heterogenitet [-1]. För området *bristande precision* var författarna eniga om att det fanns brister [-1]. Två av studierna(43, 44) hade ej uppnått resultat för det antal deltagare som fastställts som krav enligt powerberäkning och resultatens effektstorlek skiljde sig kraftigt mellan de andra studierna(45, 46). *Bristande överförbarhet* ansågs ej förekomma [0] då interventionen genomfördes på en adekvat population under lämplig uppföljningstid. Vidare bedömdes interventionen möjlig att tillämpa i kliniken. I det sista området, *publikationsbias*, bedömdes inga problem förekomma [0]. De ingående studierna hade olika forskargrupper och samtliga studier var stora vid starten. Tillförlitligheten till resultaten för utfallsmåttet BMC bedöms vara låg (++) . Bedömning av GRADE presenteras i *Tabell VIII*.

3.3.2 Effektmått BMD

Den första domänen, *risk för bias*, bedömdes ha vissa begränsningar [?], då ett stort bortfall förelåg hos samtliga studier. Bortfallet hade inte heller analyserats enligt Intention to Treat (ITT). För området *bristande samstämmighet* bedömdes det inte förekomma några problem [0]. Resultaten var samstämmiga då samtliga studiers redovisade resultat låg nära nolleffekt. Det ansågs däremot finnas vissa problem med *bristande precision* [?]. Studierna redovisade inga konfidensintervall av resultatet. Bedömningen av precision baserades därför på effektstorlekens spridning mellan studierna. Effektstorlekens spridning var liten och utgjorde därför ingen brist. Den förutbestämda powerberäkningen hade däremot ej uppfyllts i två av studierna(43, 44) och i de kvarvarande studierna angavs ingen powerberäkning(45, 46). Därav bedömdes precisionen ändå vara bristfällig.

För området *bristande överförbarhet* bedömdes det inte finnas några problem [0]. Författarna enades om att effektmåttet och populationen var relevant för studiernas undersökning. Interventionen ansågs också möjlig att tillämpa i kliniken. Domänen *publikationsbias* bedömdes ej innefatta några problem [0]. De ingående studierna hade olika forskargrupper och samtliga studier var stora vid starten. Det förekom inte heller några intressekonflikter. På grund av vissa problem med resultatets precision och risk för bias bedömdes detta vara allvarligt nog för att göra avdrag på resultatets tillförlitlighet. Den sammanvägda bedömningen för tillförlitligheten till resultatet för BMD bedöms därför som måttlig (+++). Bedömning av GRADE presenteras i *Tabell VIII*.

Tabell VIII. Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet.

| | <i>Effektmått BMC</i> | <i>Effektmått BMD</i> |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Antal studier | 4 | 4 |
| Risk för bias | ? | ? |
| Samstämmighet | -1 | 0 |
| Bristande precision | -1 | ? |
| Överförbarhet | 0 | 0 |
| Publikationsbias | 0 | 0 |
| Resultatens tillförlitlighet | Låg (++) | Måttlig (+++) |

4. Diskussion

D-vitaminets betydelse för hälsan har varit hett och omdebatterat. Dess effekt på barnets benhälsa vid supplementering under graviditeten är däremot ett område som inte är särskilt utforskat. I den här systematiska översiktsartikeln undersöktes därför det forskningsunderlag som finns inom ämnet.

De ingående studiernas resultat för effektmåttet BMC och BMD saknar samstämmighet. För BMC redovisas endast två signifikanta resultat där ena studiens resultat gynnar interventionsgruppen(46) och den andra studiens resultat är till fördel för kontrollgruppen(45). För utfallsmåttet BMD presenteras endast ett signifikant resultat(45), som även detta gynnar kontrollgruppen.

4.1 Resultatdiskussion

Det är svårt att dra slutsatser kring resultatet då de inkluderade studiernas kvalitet varierar från låg till måttlig och tillförlitligheten för resultatet BMC är låg (++) och BMD måttlig (+++). Studiernas population är likvärdig med hänsyn till att det var friska gravida kvinnor och barn. Däremot skiljer sig interventionernas upplägg åt med hänsyn till D-vitaminsdos, 25(OH)D-koncentration vid baslinjen, antalet veckor tillskottet intogs under graviditeten, genomförandeland, samt barnens ålder vid genomförande av DXA-mätning. Detta är faktorer som anses ha kunnat påverka utfallet i studierna och därmed orsaka de oförenliga resultaten. Genetik och levnadsförhållanden är ytterligare faktorer som kan ha påverkat.

4.1.1 Bortfall

Bortfallet är betydligt i de inkluderade studierna, vilket är ett problem eftersom resultatet möjligtvis hade sett annorlunda ut om bortfallet inte varit lika omfattande. Något som styrker resultatet trots detta är att bortfallet var likartat mellan grupperna i samtliga studier och orsakerna till bortfallet är samstämmiga studierna emellan. Anledningarna till bortfallet kan summeras till tre övergripande problem, varav det första är oanvändbara DXA-mätningar till följd av att barnen har rört på sig för mycket under mätningarna. Det andra problemet är moderns rädsla för barnets strålexponering i samband med DXA-mätningen. Det tredje är avhopp utan anledning. En spekulation som författarna har är att studiernas omfattande avhopp berodde på att det är påfrestande att vara nybliven mamma och att fortsatt deltagande i studien inte har varit en prioritering. Nämnade anledningar till bortfallet är förståeliga och därav anser författarna att det inte är lika problematiskt som det kan tänkas. Slutsatsen som kan dras är att populationen bevisligen är svår att studera, dels för att barnens rörelse inte kan kontrolleras vid DXA-mätning, dels för att det är en påfrestande tid för de nyblivna mödrarna.

4.1.2 Följsamhet

I alla studier har deltagarnas följsamhet kontrollerats, men det finns oklarheter kring hur. I studien av Cooper C, Harvey N C et al.(43) undersöktes om följsamheten hade effekt på resultatet genom att testa interaktionen mellan följsamhet och behandling ($p=0,7$). Det finns däremot ingen information om hur följsamheten har mätts. I studien av Vaziri F et al.(44) anges det att deltagare med låg följsamhet exkluderades ur studien, men inte heller här anges det hur mätningen har utförts. I Brustad N et al. studie(46) skulle deltagarna återlämna förpackningarna med tillskott för att kvarvarande kapslar skulle kunna räknas och därmed möjliggöra bedömning av kvinnornas följsamhet. Sahoo S et al.(45) observerade intaget av D-vitaminsdosen på plats. Samtliga studier anger således att följsamheten har kontrollerats under studiernas gång, däremot anges ej till vilken grad deltagarna har varit följsamma. Huruvida detta har påverkat resultatet kan därför ej avgöras.

4.1.3 Effektmåttens känslighet

Effektmåttet BMC påvisade signifikanta resultat i två studier, även om dessa gick åt motsatta håll och det var stor variation mellan resultaten. För BMD redovisades endast ett signifikant resultat, men spridningen på studiernas resultat var liten. Den större variationen gällande effekten på BMC kan bero på att det är ett känsligare mått som anges i gram, medan BMD anges i g/cm². BMC är med andra ord mer påverkligt av andra faktorer, som exempelvis individens längd och ålder. Detta kan förklara varför resultaten för effektmåttet BMC varierar mer mellan studierna än vad BMD gör.

Enligt SBU är DXA den metod som bör användas vid mätning av benhälsa då den anses vara den mest precisa(38). Patientens kroppspositionering vid DXA har betydelse för mätvärdets kvalitet och därför är det viktigt att behandlaren är noga med att patienten är stilla och att positioneringen är korrekt(47). I tre studier deklarerades att de mätningar som ej var av god kvalitet exkluderades(43, 45, 46), vilket styrker trovärdigheten till effektmåttens resultat. I två av studierna(43, 44) lindade behandlarna in barnen i filter i ett försök att förebygga felpositionering och rörelser, vilket annars hade resulterat i icke godkända mätningar. En annan studie gav barnen lugnande medel av samma orsak(45). Ytterligare en aspekt som bör beaktas vid tolkning av resultaten är att kompetensen hos behandlarna som utfört mätningarna och analyserat resultaten kan ha varierat mellan de olika studierna.

4.1.4 D-vitaminbrist vid baslinjen

Benbildningen startar under vecka sex till sju av graviditeten(16) och därför är det relevant att redan från dessa veckor ha en adekvat koncentration av 25(OH)D i serum. Studierna har däremot påbörjat interventionerna först vid vecka 14-28. Under gravidveckorna fram till interventionsstart har således redan mycket av benbildningen hunnit ske, vilket kan vara en anledning till resultatet. Det hade varit intressant att se om resultaten blivit detsamma om studierna hade påbörjat interventionen tidigare under graviditeten. Det är däremot få som vet om sin graviditet så tidigt som vecka sex och därför är det svårt för studier att starta en intervention redan vid den tidpunkten.

Alla studier inkluderade kvinnor med en 25(OH)D-koncentration på <50 nmol/L vid baslinjen, vilket kan tolkas som brist(4). Cooper C, Harvey N C et al.(43) valde däremot att exkludera kvinnorna med en svår brist (<25 nmol/L)(1). Sahoo S et al. studie(45) var den med mest omfattande D-vitaminbrist, vilket förekom hos 91-92% av kvinnorna i interventionsgrupperna. Det som däremot sticker ut med denna studie är att kontrollgruppen hade en betydligt mindre andel kvinnor med brist (77%) jämfört med interventionsgrupperna. Detta är studien med högst prevalens av brist i interventionsgruppen, övriga studier rapporterade ett intervall mellan 11-63%, men som var likt fördelat mellan kontroll- och interventionsgrupp. Detta är noterbart då Sahoo S et al. studie(45) är den enda som redovisade signifikant resultat som gynnade kontrollgruppen, gällande både BMC och BMD. Det skulle kunna bero på att kvinnorna i kontrollgruppen hade högre 25(OH)D-nivåer redan vid befruktning fram till interventionens start. En annan teori är att den lägre prevalensen av D-vitaminbrist hos kontrollgruppen gjorde det möjligt för fler kvinnor inom denna grupp att uppnå adekvata serumnivåer tidigare under graviditeten. Spekulationer är att dessa faktorer kan ha gynnat fostrets benutveckling, vilket skulle kunna förklara varför BMC och BMD var högre i kontrollgruppen.

Brustad N et al. presenterade signifikanta resultat som gynnade interventionen för effektmåttet BMC(46). Det är den enda studien som visar detta resultat, men det är även den studien som hade lägst prevalens av D-vitaminbrist vid baslinjen i båda studiegrupperna (16% i intervention respektive 11% i kontroll). Detta kan tänkas ha påverkat utfallet positivt då det var färre deltagare som hade en brist vid studiens start. Eventuellt uppnådde fler deltagare högre serumnivåer av 25(OH)D tidigare under interventionen och graviditeten. Möjligen skulle detta innebära att

adekvata, alternativt högre nivåer förelåg längre tid under fostrets benbildning. Det skulle kunna förklara varför denna studie visar positiv effekt för interventionen jämfört med de andra studierna som visar negativ respektive ingen effekt.

4.1.5 Miljöfaktorer

Ett problem som uppstår vid tolkning av resultatet för studien av Brustad N et al.(46) är att det inte utfördes någon DXA mätning vid födseln, utan endast vid tre årsålder. Detta är ett problem eftersom det inte kan dras någon slutsats kring om miljöfaktorer har påverkat utfallet eller om det är D-vitamintillskottet som har resulterat i en positiv effekt för interventionen.

Fysisk aktivitet och belastning på skelettet ökar benmassan(6). Kring ett årsålder börjar många barn att gå(48), för att sedan succesivt utveckla sin rörelseförmåga(49). Den naturliga rörelseutvecklingen borde således ha resulterat i ökad benmassa hos barnen i studien(46). Även kosten påverkar då D-vitaminrika livsmedel har en viktig inverkan på benhälsan(50). Generellt sett så introduceras barnet för fast mat vid sex månaders ålder för att sedan öka intaget successivt(1). Vid tre årsålder har alltså barnet hunnit äta fast föda i drygt två år. Då studien inte har estimerat barnens kostintag så finns möjligheten att barnets D-vitaminintag via kosten och den ökade rörelseförmågan har påverkat BMC vid tre årsålder. Det finns således möjligheter att studiens resultat av BMC inte längre speglar interventionens effekt.

Två systematiska översikter(51, 52) anger att moderns D-vitaminintag under amningsperioden korrelerar med innehållet i bröstmjölken. Om detta är fallet kan det eventuellt vara en orsak bakom skillnaden hos de treåriga barnen i interventions- och kontrollgruppen. Att bröstmjölken från mödrarna i interventionen innehöll högre halter av vitamin D än kontrollgruppens och att det i sin tur har påverkat utfallet vid DXA-mätningen som utfördes vid tre årsålder.

I Sverige får barn upp till två årsålder vitamin D-droppar för att säkerställa ett adekvat intag av vitaminet(53). I Brustad N et al.(46) och Sahoo S et al.(45) är barnens ålder tre år, respektive 12–16 månader, vilket skulle kunna innebära att dessa barn har fått liknande behandling. Om så är fallet kan dessa barns D-vitaminsstatus ha gynnats av detta och därmed även benhälsan. Det framgår däremot inte i studierna om en sådan behandling har getts och det kan därför inte uteslutas att detta ej har påverkat utfallet.

Utifrån ovanstående diskussion kan det konstateras att det finns flera miljöfaktorer som kan påverka benhälsan. Av denna anledning hade författarna funnit ett intresse i att DXA-mätningen hade utförts vid födsel, vilket hade gjort det möjligt att avgöra om det är interventionen eller miljöfaktorer som har lett till den positiva effekten. Ett annat alternativ skulle vara att miljöfaktorernas påverkan mättes under studiens gång och togs hänsyn till vid redovisning av resultaten.

Det finns också miljöfaktorer som kan ha påverkat de gravida kvinnornas D-vitaminstatus utöver intaget via interventionen. Utöver tillskott och kosthållning är solexponering en faktor som påverkar mängden 25(OH)D i serum. Hypotetiskt sett kan de gravida kvinnorna i kontrollgruppen haft ett större intag av vitamin D via kost och solexponering jämfört med interventionsgruppen. Ingen av studierna genomförde kostregistrering för mödrarnas D-vitaminintag och därför kan ingen slutsats dras kring intaget via kosten. I kombination med den rutinmässiga mödravården som kontrollgrupperna intog dagligen kan det därför resoneras kring möjligheten att deras koncentration av 25(OH)D i serum efterliknade interventionens vid förlossningstillfället. Åtminstone i de studier som ej kontrollerade mödrarnas D-vitaminsstatus post partum, som dessutom är de två studier vars resultat varken gynnade intervention eller kontroll(43, 44).

4.1.6 Dospåverkan

I studierna förekommer skillnader i mängden vitamin D som givits till interventionsgrupperna. I Brustad N et al., där en signifikant effekt för interventionen har visats intog interventionsgruppen 60µg vitamin D/dag(46). Detta är den grupp som fått högst dos kontinuerligt, vilket skulle kunna förklara den positiva effekten. Däremot är detta också den grupp där brister av 25(OH)D vid baslinjen inte var lika utbredd som i resterande studier. De två studier där ingen signifikant effekt förekom intog deltagarna vitamin D kontinuerligt men en högre andel kvinnor med 25(OH)D-brist förekom vid baslinjen(43, 44). Förekomsten av D-vitaminbrist vid baslinjen kan möjligen påverka utfallet och det kan därför inte konstateras att enbart en hög kontinuerlig dos var den faktor som gynnade interventionsgruppen i studien med signifikant effekt(46).

I Sahoo S et al. studie, där interventionen fick höga doser var fjärde, respektive var åttonde vecka, medan kontrollgruppen gavs en lägre dos kontinuerligt sågs en signifikant effekt för kontrollgruppen(45). Detta indikerar att en hög dos som ges vid få tillfällen troligtvis är ofördelaktigt för barnets BMC och BMD, jämfört med en kontinuerlig dos som kontrollgruppen tillgavs. Det kan också ifrågasättas om D-vitaminsöserna faktiskt togs upp i tarmen. Absorptionen av vitaminet sker i tunntarmen genom enkel passiv diffusion. Absorptionen kräver inga andra hjälpande ämnen för att fungera, men för att ta upp så mycket vitamin D som möjligt är fett i tarmen en förutsättning (2). Studiernas författare anger dock inte om deltagarna intagit fett i samband med den höga dosen vitamin D som gavs. Avsaknad av information kring detta gör att det kan spekuleras kring om kvinnorna i interventionsgrupperna ej kunnat absorbera och utnyttja den dos som givits till fullo.

I Brustad N et al. studie(46), där signifikant effekt för BMC redovisades i interventionen pågick en parallell intervention där deltagarna intog fleromättat fett dagligen. Detta kan tänkas ha gynnat upptaget av den dagliga D-vitaminsösen och bidragit till den positiva effekten. Det framgår dock inte om D-vitaminet har intagits i samband med fett, vilket gör det svårt att avgöra om den parallella fettinterventionen har haft en inverkan på absorptionen av vitaminet eller inte. Däremot utfördes analyser som enligt studiens författare visade att interventionerna inte har påverkat varandras effekt på helkroppens BMC och BMD.

Slutligen kan det spekuleras kring huruvida intaget av vitamin D som går inom ramen för rutinmässig mödravård har konsumerats. Samtliga studier anger att deltagarna uppmanades att inta detta tillskott, utöver respektive behandling, men det framgår ej om följsamheten till detta har kontrollerats. Huruvida den rutinmässiga mödravården har tillämpats skulle kunnat skapa större, eller mindre, skillnader i D-vitaminsöserna som deltagarna intagit. Författarna anser dock att studiernas ursprungliga behandlingar skiljer sig tillräckligt mycket åt för att ett ytterligare intag av 10µg i interventions- eller kontrollgruppen inte skulle orsakat någon större skillnad på resultatet.

4.2 Metoddiskussion

Litteratursökningen utfördes endast i två databaser: Scopus och PubMed. Detta anses vara en brist i denna systematiska översikt då det ej går att fastställa att samtliga artiklar inom det undersökta området har identifierats. Språket har begränsats till svenska och engelska vilket är ytterligare en bristfaktor. Antalet fria sökord och MeSH-termer ansågs vara relevanta och omfattande. *Offspring* var däremot ett återkommande uttryck i artiklarna som granskades i fulltext, vilket var ett ord som författarna inte var medvetna om existerade. Detta ord inkluderades därför inte vid litteratursökningarna, vilket eventuellt kan innebära att antalet artikelträffar har påverkats. Utfallsmåtten BMC och BMD prioriterades framför utfallsmått för antal frakturer, vilket också kan vara ett mått på benhälsa. Anledningen till detta är att en högre ålder krävs för att kunna mäta antal frakturer och med åldern kommer också andra yttre faktorer som påverkar benhälsan.

Vitamin D och kalcium är två näringsämnen som samverkar i relation till benhälsa. I denna systematiska översikt är det fokus på huruvida ett intag av D-vitamin tillskott under graviditet påverkar barnets benhälsa. Hade inklusionskriterierna utvidgats till interventioner där tillskott av vitamin D och kalcium kombinerades hade troligtvis ytterligare artiklar fångats in och inkluderats i översikten. Detta hade skapat en annorlunda frågeställning för arbetet, men möjligtvis hade underlaget varit större och eventuellt hade en effekt kunnat fastslås. Effekten hade då endast gällt en kombination av vitamin D och kalcium och inte vitamin D enskilt. Åldersspannet för barnens DXA-mätning fastställdes i ett inklusionskriterie som ≤ 3 år. Ju äldre barnet blir desto större utrymme finns för miljöfaktorer att påverka resultaten. Det begränsade åldersspannet är därför en styrka även om risken att miljöfaktorer har påverkat kvarstår, men inte i lika stor utsträckning.

Studiernas risk för bias och resultatens tillförlitlighet bedömdes individuellt av författarna och diskuterades därefter gemensamt där det enades om en slutgiltig bedömning. Detta är en styrka i denna systematiska översikt då den initiala bedömningen ej influerats av annan part. Däremot har samtliga artiklar inkluderats vid bedömning av resultatens tillförlitlighet, även den med hög risk för bias. Detta är en begränsning i arbetet då denna enskilda studie har påverkat bedömningen av GRADE och resulterat i lägre tillförlitlighet av de sammanvägda resultaten. I detta fall, med det begränsade forskningsunderlaget som publicerats, fanns inte möjlighet att exkludera denna studie. Men det bör trots detta tas i beaktande att resultatens tillförlitlighet kunde sett annorlunda ut vid uteslutande av den enskilda studien.

4.3 Jämlig hälsa och mänskliga rättigheter

UNDP har tagit fram 17 globala mål för att avskaffa fattigdom, minska ojämlikheter, främja fred och lösa klimatkrisen. Mål nummer tre är "*God hälsa och välbefinnande*". Ett av delmålen under detta mål är "*Tillgängliggör sjukvård för alla*". Delmålet syftar till att grundläggande hälso- och sjukvård ska vara tillgänglig för alla, liksom säkra och till en rimlig kostnad (54). För mödravården är det alltså inte bara viktigt att den behandling som ges är av bra kvalitet, utan även att alla mödrar har tillgång till den.

Målet med mödravård är att säkerställa att både mamman och fostret mår bra samt för att förbereda inför den kommande förlossningen(55). All mödravård som ges i Sverige är avgiftsfri både på barnmorskemottagning och hos specialistmödravård(56). Det ser däremot inte ut så i alla länder. USA är det dyraste landet i världen att få mödravård och föda barn(57). Sjukvårdsförsäkringar täcker ofta en stor del av dessa kostnader, men det är däremot inte alla som har råd med en försäkring(58). De utan försäkring måste alltså betala stora belopp vid all typ av sjukvård, mödravård och förlossningsvård inkluderat. Detta förutsätter god ekonomi och om inte detta föreligger kan allvarliga konsekvenser för modern och fostret uppstå.

Tillgång och kvaliteten av mödra- och hälsovård är en annan faktor som skiljer sig stort mellan olika länder, det finns även en skillnad mellan stad och landsbygd. Antalet förlossningar som genomfördes utan adekvat utbildad personal närvarande var hela 40 miljoner år 2012. Nästan 80% av dessa förlossningar inträffade på utvecklingsregionernas landsbygd. Utöver detta är dödligheten hos mödrar fjorton gånger större i utvecklingsregionerna jämfört med andra områden(59).

De ekonomiska och geografiska förutsättningarna för tillgång till adekvat mödravård går emot de globala målen om en tillgänglig sjukvård för alla(54). Om interventionen hade enats kring positiv effekt och således etablerats som en rutinmässig del av mödravården skulle dessa faktorer förhindra att de gravida kvinnorna fick informationen kring D-vitaminintaget. I sin tur hade barnets benhälsa inte optimerats vid födsel, vilket leder till lägre BMC och BMD senare i livet, som i sin tur har ett samband med osteoporosfrakturer.

4.4 Hållbarhet och miljömässiga aspekter

Vitaminer och mineraler som intas i koncentrerade former via pulver, kapslar, vätska eller tabletter kallas för kosttillskott(60). Många av de kosttillskott i kapslar som säljs på den svenska marknaden är producerade av gelatin från nötkreatur, som framställs från djurets hud och ben. Det är en positiv aspekt att fler delar av djuret än bara köttet utnyttjas vid slakt. Det bör däremot beaktas att köttproduktionen, och indirekt framställningen av gelatin, har en stor påverkan på miljön. Den mängd växthusgas som släpps ut vid köttproduktionen beräknas utgöra ca 15% av det totala utsläppet världen över(61). Även många av de burkar som D-vitaminet, oavsett dess beredningsform, förpackas i är gjorda av plast som allmänt känt orsakar miljöproblem(62).

Om den undersökta interventionen med D-vitamintillskott till gravida kvinnor hade etablerats i praktiken som kostråd om ett ökat intag av livsmedel rika på vitamin D. Hur hade mödravården behövt förhålla sig till hållbarhetsaspekten då?

Fet fisk, exempelvis lax, är en av de främsta livsmedelskällorna för att inta stora mängder vitamin D(50), men fiskeverksamheten kommer liksom köttproduktionen med miljöutmaningar. Fisk från odlingar utgör nästan hälften av hela världens matfisk. Dessa bidrar till att vattnet övergöds(63), vilket orsakar en reduktion av den biologiska mångfalden(64). Utöver detta är även potentiellt utfiske av vilt levande fisk ett problem att ta hänsyn till(63).

Det är alltså inte helt enkelt att ersätta det ena med den andra då olika livsmedelsproduktioner kommer med sina egna utmaningar. Är det verkligen motiverat att ersätta D-vitamintillskott med kostråd om lax när det riskerar att orsaka ytterligare övergödning och utfiske? Bara i Sverige föds cirka 120 000 barn per år(65), vilket skulle medföra att kostråd om ökat intag av lax till gravida skulle vara ohållbart sett till havets resurser. Alternativet skulle vara att det produceras och förbrukas hundratusentals plastburkar och att köttproduktionen och dess medföljande utsläpp stötts för framställandet av gelatin? Om en rekommendation för D-vitamintillskott skulle komma att bli aktuell för gravida kvinnor i framtiden är det således viktigt att se sig om efter mer miljövänliga och hållbara alternativ och förmedla dessa till konsumenten.

5. Slutsats

Resultaten visar att det inte finns någon samstämmighet kring att ett intag av D-vitamintillskott under graviditet som överstiger NNR 2012 rekommendation på 10µg/dag har effekt på BMC hos barnet (++ låg tillförlitlighet). Resultaten visar även att ett intag av D-vitamintillskott under graviditet som överstiger NNR 2012 rekommendation på 10µg/dag inte heller har någon effekt på BMD hos barnet (+++ måttlig tillförlitlighet).

På grund av studiernas motstridiga och bristande effekt är det i dagsläget inte möjligt att fastställa huruvida ett genomsnittligt intag av >10µg vitamin D/dag via tillskott under graviditet påverkar barnets benhälsa upp till tre årsålder. Det krävs fler studier inom området för att kunna ge tillförlitliga uttalanden, samt för att utforma en klinisk rekommendation med hänsyn till om D-vitamintillskott gynnar benhälsan hos barn.

Referenser

1. Abrahamsson L. Näringslära för högskolan : från grundläggande till avancerad nutrition. Stockholm: Liber; 2013.
2. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev.* 2018;76(1):60-76.
3. Dawson-Hughes B, Harris SS, Lichtenstein AH, Dolnikowski G, Palermo NJ, Rasmussen H. Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(2):225-30.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
5. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033-44.
6. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Bjålie JG, Toverud KC. Människokroppen : fysiologi och anatomi. Stockholm: Liber; 2007.
7. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.; 2000.
8. Osteoporos : prevention, diagnostik och behandling : en systematisk litteraturöversikt : oktober 2003. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004.
9. Papadopoulou SK, Papadimitriou K, Voulgaridou G, Georgaki E, Tsotidou E, Zantidou O, et al. Exercise and Nutrition Impact on Osteoporosis and Sarcopenia-The Incidence of Osteosarcopenia: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(12):4499.
10. Segheto KJ, Pereira M, Silva D, Carvalho CJ, Massardi FR, Kakehasi AM, et al. Vitamin D and bone health in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet.* 2021;26(8):3221-44.
11. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498-513.
12. Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clinical Rheumatology.* 2020;39(12):3571-9.
13. Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & Function.* 2020;11(12):10817-27.
14. Diogenes ME, Bezerra FF, Rezende EP, Donangelo CM. Calcium Plus Vitamin D Supplementation During the Third Trimester of Pregnancy in Adolescents Accustomed to Low Calcium Diets Does Not Affect Infant Bone Mass at Early Lactation in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2015;145(7):1515-23.
15. Nelms MN. Nutrition therapy and pathophysiology. Boston, Mass.: Cengage Learning; 2016.
16. Breland G, Sinkler MA, Menezes RG. Embryology, Bone Ossification. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
17. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res.* 2017;5:17030-.
18. Song SJ, Si S, Liu J, Chen X, Zhou L, Jia G, et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. *Public Health Nutr.* 2013;16(4):687-92.

19. Milman N, Hvas AM, Bergholt T. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women. *J Perinat Med*. 2011;40(1):57-61.
20. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3517-22.
21. van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, Murray E, Worsley A, Daly RM. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(5):640.
22. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*. 2013;346:f1169.
23. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(9):889-99.
24. Nordic nutrition recommendations 2012 : integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
25. Center NOARBDNR. Pregnancy, Breastfeeding and Bone Health 2018 [updated 2018-1228-04-2022]. Available from: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/bone-health/pregnancy>.
26. Center NOARBDNR. Calcium and Vitamin D: Important at Every Age 2018 [updated 2018-1028-04-2022]. Available from: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/bone-health/nutrition/calcium-and-vitamin-d-important-every-age>.
27. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:36-45.
28. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26 Suppl 1:285-301.
29. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1278-88.e4.
30. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):14-9.
31. Vafaei H, Asadi N, Kasraeian M, Shahraki HR, Bazrafshan K, Namazi N. Positive effect of low dose vitamin D supplementation on growth of fetal bones: A randomized prospective study. *Bone*. 2019;122:136-42.
32. Zhu K, Whitehouse AJ, Hart PH, Kusel M, Mountain J, Lye S, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1088-95.
33. National institute for health and care excellence. Vitamin D: supplement use in specific population groups(PH56). National institute for health and care excellence.; 2014 26 November 2014.
34. EFSA Panel on Dietetic Products NaAN. Dietary reference values for vitamin D. European Food Safety Authority; 2016 28 October 2016.
35. World Health O. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience [Elektronisk resurs]2016.
36. Dai Z, McKenzie JE, McDonald S, Baram L, Page MJ, Allman-Farinelli M, et al. Assessment of the Methods Used to Develop Vitamin D and Calcium Recommendations-A Systematic Review of Bone Health Guidelines. *Nutrients*. 2021;13(7):2423.

37. Institutet K. Så använder du Svensk MeSH [Available from: <https://mesh.kib.ki.se/info/sa-anvander-du-svensk-mesh>.
38. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. 2020.
39. Baird J, Barker M, Harvey NC, Lawrence W, Vogel C, Jarman M, et al. Southampton PRenancy Intervention for the Next Generation (SPRING): protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):493.
40. Chakhtoura M, Nassar A, Arabi A, Cooper C, Harvey N, Mahfoud Z, et al. Effect of vitamin D replacement on maternal and neonatal outcomes: a randomised controlled trial in pregnant women with hypovitaminosis D. A protocol. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010818.
41. Harvey NC, Javaid K, Bishop N, Kennedy S, Papageorgiou AT, Fraser R, et al. MAVIDOS Maternal Vitamin D Osteoporosis Study: study protocol for a randomized controlled trial. The MAVIDOS Study Group. *Trials*. 2012;13:13.
42. Gopal-Kothandapani JS, Rigby AS, Harrison R, Eastell R, Moon RJ, Curtis EM, et al. Maternal pregnancy vitamin D supplementation increases offspring bone formation in response to mechanical loading: Findings from a MAVIDOS Trial sub-study. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020;20(1):4-11.
43. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):393-402.
44. Vaziri F, Dabbaghmanesh MH, Samsami A, Nasiri S, Shirazi PT. Vitamin D supplementation during pregnancy on infant anthropometric measurements and bone mass of mother-infant pairs: A randomized placebo clinical trial. *Early Hum Dev*. 2016;103:61-8.
45. Sahoo SK, Katam KK, Das V, Agarwal A, Bhatia V. Maternal vitamin D supplementation in pregnancy and offspring outcomes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2017;35(4):464-71.
46. Brustad N, Garland J, Thorsen J, Sevelsted A, Krakauer M, Vinding RK, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D Supplementation in Pregnancy on Bone Mineralization in Offspring Until Age 6 Years: A Prespecified Secondary Analysis of a Double-Blinded, Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020;174(5):419-27.
47. Morgan SL, Prater GL. Quality in dual-energy X-ray absorptiometry scans. *Bone*. 2017;104:13-28.
48. 1177. Barnets utveckling 6-12 månader 2019 [28-04-22]. Available from: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/barn--gravid/sa-vaxer-och-utvecklas-barn/barnets-utveckling/barnets-utveckling-6-12-manader/#section-92768>.
49. 1177. Barnets utveckling 2-3 år 2019 [28-04-22]. Available from: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/barn--gravid/sa-vaxer-och-utvecklas-barn/barnets-utveckling/barnets-utveckling-2-3-ar/#section-92779>.
50. Livsmedelsverket. D-vitamin 2022 [updated 2022-03-23/2022-04-2022]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/d-vitamin>.
51. Thiele DK, Senti JL, Anderson CM. Maternal vitamin D supplementation to meet the needs of the breastfed infant: a systematic review. *J Hum Lact*. 2013;29(2):163-70.
52. Keikha M, Shayan-Moghadam R, Bahreynian M, Kelishadi R. Nutritional supplements and mother's milk composition: a systematic review of interventional studies. *Int Breastfeed J*. 2021;16(1):1.
53. Livsmedelsverket. D-vitamin till barn [updated 2020-10-01]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/faktablad/d-vitamin.pdf>.

54. UNDP. 3 God hälsa och välbefinnande 2021 [updated 27/12-2128/4-22]. Available from: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/mal-3-halsa-och-valbefinnande/>.
55. 1177. Besök på barnmorskemottagningen 2020 [updated 2020-09-0828-04-2022]. Available from: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/barn--gravid/graviditet/undersokningar-under-graviditeten/besok-pa-barnmorskemottagningen/>.
56. 1177. Patientavgifter och högkostnadsskydd 2022 [updated 2022-01-0328-04-2022]. Available from: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/sa-fungerar-varden/kostnader-och-ersattningar/patientavgifter/>.
57. Department SR. The U.S. Is The Most Expensive Country For Childbirth 2020 [updated 3001202003052022]. Available from: <https://www.statista.com/chart/20657/average-hospital-admission-cost-for-giving-birth/>.
58. Department SR. Health insurance in the United States - Statistics & Facts 2021 [updated 07-10-202128-04-2022]. Available from: https://www.statista.com/topics/7807/health-insurance-in-the-us/#topicHeader_wrapper.
59. UNDP. Mål 5: förbättra mödrhälsan 2014 [updated xx-09-2228-04-2022]. Available from: <http://www.millenniemalen.nu/minska-modradodligheten-med-tre-fjardedelar/>.
60. Livsmedelsverket. Kosttillskott 2021 [updated 2021-08-1328-04-2022].
61. Livsmedelsverket. Kött och chark - råd 2022 [updated 2022-01-1728-04-2022]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad/rad-om-bra-mat-hitta-ditt-satt/kott-och-chark>.
62. Rätt plast på rätt plats. Naturskyddsföreningen; 2017 16-05-2017.
63. Livsmedelsverket. Fisk och skaldjur 2022 [updated 2022-04-0428-04-2022]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/fisk-och-skaldjur>.
64. vattenmyndigheten Ho. Övergödning 2014 [updated 2019-04-2428-04-2022]. Available from: <https://www.havochvatten.se/miljopaverkan-och-atgarder/miljopaverkan/overgodning.html>.
65. Socialstyrelsen. Statistik om graviditeter, förlossningar och nyfödda 2018 [updated 2021-09-1428-04-2022]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/alla-statistikamnen/graviditeter-forlossningar-och-nyfodda/?msckid=12e81cf2bbf211eca7ac41a42af1e5b8>.

Bilaga I. Litteratursökning

| Databas | Sökning | Datum | Sökord, fri sökning | Antal träffar | Antal artiklar lästa i fulltext | Antal utvalda artiklar |
|----------------------|---------|--------|--|---------------|---------------------------------|------------------------|
| PubMed | 1 | 210322 | (((((("Bone density"[MeSH Terms]) OR ("Bone density"[Title/Abstract] OR "Bone health"[Title/Abstract] OR "Bone mineral density"[Title/Abstract] OR "Bone mineral content"[Title/Abstract])) AND (((("Vitamin D"[MeSH Terms]) OR (Calcitriol[MeSH Terms])) OR ("Vitamin D- supplementation"[Title/Abstract] OR "Vitamin D-supplements"[Title/Abstract]))) AND (((("Pregnant women"[MeSH Terms]) OR ("Pregnancy"[MeSH Terms]) OR ("Pregnancy"[Title/Abstract] OR "Pregnant women"[Title/Abstract] OR "Pregnancies"[Title/Abstract])) AND ((("infant, newborn"[MeSH Terms]) OR (Infant[Title/Abstract] OR newborn[Title/Abstract])) AND (RCT[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract])) | 26 | 7 | 3 |
| Scopus | 1 | 210322 | (TITLE-ABS-KEY ("Bone density" OR "Bone health" OR "Bone mineral density" OR "Bone mineral content") AND TITLE-ABS-KEY ("Vitamin D" OR "Calcitriol" OR "Vitamin D-supplementation" OR "Vitamin D-supplements") AND TITLE-ABS-KEY ("Pregnant women" OR "Pregnancy" OR "Pregnancies") AND TITLE-ABS-KEY ("infant" OR "newborn") AND TITLE-ABS-KEY ("RCT" OR "blind*" OR "random*")) | 53 | 2 | 1 |
| Totalt antal: | | | | 79 | 9 | 4 |