

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

vække bekymring. Dette understreger nødvendigheden af grundig oplæring i den laparoskopiske teknik for implementering som rutinetilbud til patienterne.

I to igangværende store randomiserede studier i henholdsvis Japan [9] og Europa [10] fokuserer man netop på de onkologiske langtidsresultater efter laparoskopisk versus åben operation for rectumcancer. Afdelinger, som har den fornødne ekspertise til at gennemføre laparoskopisk operation for rectumcancer, opfordres derfor til at tilslutte sig det europæiske studie. Deltagelse i det Europæiske COLOR II-studie giver endvidere mulighed for en kvalitetssikring af den kirurgiske teknik.

Korrespondance: *Jacob Rosenberg*, Kirurgisk Afdeling D, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: jaro@geh.regionh.dk

Antaget: 7. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Veldkamp R, Kuhry E, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6:477-84.

2. Janson M, Lindholm E, Anderberg B, et al. Randomised trial of health-related quality of life after open and laparoscopic surgery for colon cancer. *Surg Endosc* 2007 (i trykken).
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. TA105 Colorectal cancer – laparoscopic surgery (review): Guidance. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA105fullguidance/](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA105fullguidance/) nov. 2006.
4. Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H et al. Laparoscopically assisted versus open colectomy for colon cancer – a meta-analysis. *Arch Surg* 2007 (i trykken).
5. Leung KL, Kwok SP, Lam SC et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004;363:1187-92.
6. Zhou ZG, Hu M, Li Y et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc* 2004;18:1211-5.
7. Leung KL, Lai PB, Ho RL et al. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;231:506-11.
8. Guillaou P, Quirke P, Thorpe H et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicenter, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-26.
9. Kitano S, Inomata M, Sato A et al. Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:475-7.
10. Bjørholt I, Janson M, Jönsson B Hagling E. Principles for the design of the economic evaluation of COLOR II: an international clinical trial in surgery comparing laparoscopic and open surgery in rectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22:130-5.

## D-vitamin-insufficiens – en mulig ætiologisk faktor ved autoimmune sygdomme

Læge Søren Peter Jørgensen, læge Lars Erik Bartels, overlæge Jørgen Agnholt, overlæge Henning Glerup, overlæge Søren Lyhne Nielsen, 1. reservelæge Christian Lodberg Hvas & overlæge Jens F. Dahlerup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Regionshospitalet Silkeborg, Medicinsk Afdeling, og Regionshospitalet Randers, Medicinsk Afdeling M1

## Resume

Sollys er den primære kilde til D-vitamin. Epidemiologiske studier viser øget hyppighed af visse autoimmune sygdomme med stigende afstand fra ækvator. Da hudens D-vitamin-produktionen stiger med graden af soleksposition, er D-vitamin-insufficiens nævnt som mulig medvirkende årsag til udviklingen af autoimmunitet. I dyreeksperimentelle og cellulære in vitro-studier har D-vitamin vist antiinflammatorisk effekt. I denne artikel diskuteres D-vitamins rolle i udviklingen af kronisk inflammatorisk tarmsygdom, type 1-diabetes mellitus, dissemineret sklerose og reumatoid arthritis.

D-vitamins rolle i regulering af knogle- og kalkmetabolismen er velkarakteriseret, og der er i dag konsensus om, at D-vitamin-insufficiens forekommer hyppigt i normalbefolkningen (**Tabel 1**) [1]. I de senere år har der været opmærksomhed på D-vitamins mulige nonkalcæmiske effekter, herunder en direkte påvirkning af immunsystemet. Med baggrund i epidemiologiske, dyreeksperimentelle og cellulære in vitro-studier har D-vitamin-insufficiens været foreslået som en bidragende ætiologisk faktor ved autoimmune sygdomme.

Autoimmune sygdomme er karakteriseret ved, at immunforsvaret reagerer imod eget væv. Denne oversigt har til formål at gennemgå litteraturen vedrørende D-vitamins rolle ved udvalgte T-lymfocyt-medierede autoimmune sygdomme: kronisk inflammatorisk tarmsygdom (*inflammatory bowel disease* (IBD)), Crohns sygdom og colitis ulcerosa), type 1-diabetes mellitus (Type 1 DM), dissemineret sklerose (DS) og reumatoid arthritis (RA).

## Metoder

Der er søgt engelsksprogede artikler i MEDLINE ved anvendelse af søgeordene *vitamin D*, *north-south gradient*, *T-lympho-*

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. D-vitamin-status.

D-vitamin-status: anbefaling for det optimale D-vitamin-niveau bliver fastlagt ud fra knoglesundhed
Anbefalet D-vitamin-niveau: 25-OH-D-vitamin $\geq 50$ nmol/l
D-vitamin-insufficiens: 25-OH-D-vitamin $< 50$ nmol/l
D-vitamin-deficiens: 25-OH-D-vitamin $\leq 25$ nmol/l
D-vitamin-insufficiens er et hyppigt fænomen i Danmark
D-vitamin-niveauet er højest i sommerhalvåret

cytes, dendritic cells, epidemiology og MESH-termer for de beskrevne sygdomme. Yderligere er der løbende indsamlet publikationer efter søgning blandt de angivne referencer. Abstrakter er læst, og artikler med relevans for emnet er gennemgået.

### Fysiologi

Efter solekspostion produceres der i huden D-vitamin, der hydroxyleres i leveren til 25-OH-D-vitamin (25D) og i nyrerne til den aktive metabolit 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D-vitamin (1,25D). Mere end 90% af D-vitamin-indholdet i mennesket kommer fra produktion i huden efter UVB-bestråling [2]. Få fødeemner indeholder betydende mængder D-vitamin D, hvorfor sollys er den væsentligste D-vitamin-kilde hos mennesket. D-vitamin-status vurderes bedst ved bestemmelse af 25D-koncentration i serum, hvorimod 1,25D fortæller mindre om det generelle D-vitamin-niveau og endda kan være kompensatorisk forhøjet ved D-vitamin-deficiens [1]. Forhøjet 1,25D kan resultere i hyperkalcæmi, og systemisk behandling med 1,25D kan derfor være forbundet med bivirkninger, der er relateret hertil. Serum-25D på mere end 50 nmol/l sikrer en normal knoglemetabolisme hos raske voksne, og de nyeste danske anbefalinger for D-vitamin-indtagelse er et dagligt tilskud på 300 international units (IU) til raske voksne [1]. Internationalt er der uenighed om, hvad det anbefalede tilskud bør være, og op til 1.000 IU har været foreslået [3]. Food and Nutrition Board, USA, har sat den maksimale grænse til 2.000 IU dagligt [3]. I et sikkerhedsstudium blev der givet 4.000 IU D-vitamin dagligt i tre måneder, uden at der blev observeret bivirkninger i form hyperkalcæmi eller hyperkalcuri. Samtidig blev der opnået en gennemsnitlig stigning i 25D fra 40 nmol/l til 96 nmol/l, hvilket er en stigning fra en subnormal værdi til en værdi inden for det normale referenceinterval [3]. Meget tyder derfor på, at det daglige tilskud af D-vitamin kan øges væsentligt uden risiko for intoksikation.

### Immunologiske forhold

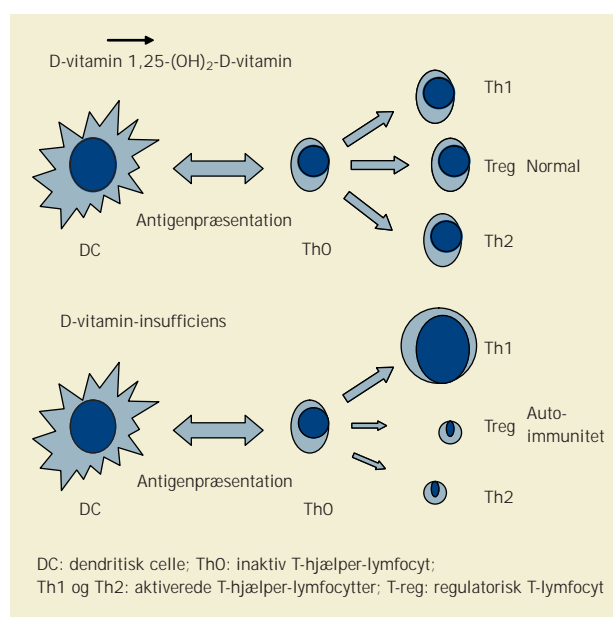
Ud over i nyrerne foregår 1 $\alpha$ -hydroxyleringen af 25D også i immunsystemet, særlig i dendritiske celler og makrofager. Aktiverede makrofager er årsag til den hyperkalcæmi, der ses ved sarkoidose, idet der er øget produktion af 1,25D i de in-

flammerede områder. Hvorvidt den øgede produktion af 1,25D sker som led i sygdommen eller er sekundært til immunmodulatorisk aktivitet er uafklaret [4]. D-vitamin udøver sin effekt via den cytoplasmatiske D-vitamin-receptor (VDR), som opreguleres af 1,25D. Der er påvist VDR i flere celletyper i den menneskelige organisme, blandt andet i aktiverede T-lymfocytter [5], som indtager en central rolle i udviklingen af en række autoimmune sygdomme.

Ved IBD, Type 1 DM, DS og RA vedligeholder aktiverede T-lymfocytter en uhensigtsmæssig inflammatorisk reaktion. T-lymfocytter aktiveres generelt ved antigenpræsentation fra især dendritiske celler og makrofager. Inaktive T-lymfocytter, T-hjælper-lymfocyt (Th)0, differentierer efter antigenstimulation til Th1-, Th2- eller T-regulatoriske lymfocytter (T-reg), hvor Th1-lymfocytter ved de anførte sygdomme dominerer og menes at have en central rolle i udviklingen af autoinflammation (Figur 1).

Immunologisk ligevægt sikres normalt via en balance mellem proinflammatoriske og antiinflammatoriske signaler. Proinflammatoriske signaler udøves på vævsniveau af bl.a. cytokinerne interferon (IFN)- $\gamma$  og tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ . Antiinflammatoriske cytokiner omfatter især interleukin (IL)-10 og *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , der bl.a. produceres af regulatoriske T-lymfocytter [6]. Virkningsmekanismer ved behandling af autoimmune sygdomme består bl.a. i at sikre et balanceret respons fra T-lymfocytter og derigennem at sikre et forsvar imod indtrængende antigener uden samtidig at skabe autoinflammation.

Ætiologien til de anførte sygdomme er ukendt, men der er



Figur 1. To mulige scenarier i forbindelse med T-lymfocyt-aktiveringen, der er betinget af antigenpræsentation fra f.eks. en dendritcelle. Normal D-vitamin-homøostase balancerer responsen, imens D-vitamin-insufficiens »drejer« lymfocytresponsen i en autoimmun retning.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

formentlig tale om en miljømæssig påvirkning af et genetisk disponeret individ. Ved eksempelvis kronisk inflammatorisk tarmsygdom udløser en overreaktion imod den normale tarmflora (antigener) inflammation i tarmens væg.

### Regulering af T-lymfocytter

D-vitamin har en effekt på T-lymfocytternes aktivitet, idet det proinflammatoriske respons hæmmes, og det antiinflammatoriske respons fremmes. Øget produktion af TNF- $\alpha$  er et fremtrædende træk ved RA og IBD, og blokering af TNF- $\alpha$ -signaler (influximab) er i dag en implementeret behandling ved disse tilstande. Den aktive form af D-vitamin - 1,25D - hæmmer produktionen af TNF- $\alpha$  [7]. Stimuleres T-lymfocytter med 1,25D, nedreguleres IFN- $\gamma$ -produktionen samtidig med en nedregulering af IL-2, et cytokin, der fremmer T-lymfocyt-aktivering via et autokrint positivt feedbacksystem [8]. I nærkontakt med dendritiske celler og 1,25D udviser T-lymfocytter regulatorisk potentiale, og nettoeffekten er en opregulering af IL-10 og en nedregulering af INF- $\gamma$  [6]. Samtidig kan 1,25D ændre T-lymfocyt-cytokinproduktionen fra Th1-retning til en Th2-retning, hvor en nettoeffekt teoretisk kunne være en hæmning af autoinflammation (Figur 1) [9].

### Regulering af dendritiske celler

Dendritiske celler optager og præsenterer antigener for T-lymfocytter og er derfor afgørende for det T-lymfocyt-medierede immunrespons. D-vitamin aktiveres i dendritiske celler og makrofager [10], og 1,25D hæmmer autokrint aktiveringen af dendritiske celler ved at nedregulere *major histocompatibility complex* (MHC) klasse II, som indgår i antigenpræsentation. Samtidig opreguleres produktionen af IL-10 [11] og dermed dendritiske cellers regulatoriske potentiale. Endelig er det påvist, at dendritiske celler efter forbehandling med 1,25D hæmmer deling og aktiveringsgraden af T-lymfocytter [12].

Resultaterne af cellulære in vitro-studier tyder således på, at stimulation med 1,25D regulerer T-lymfocytternes differentiering, hvilket indikerer at D-vitamin kunne spille en rolle i et balanceret T-lymfocyt-respons [6, 9] (Figur 1).

### Kronisk inflammatorisk tarmsygdom

Forekomsten af IBD i Europa udviser nationale forskelle, og der er observeret stigende hyppighed, op til en faktor 5, med stigende breddegrad - den såkaldte nord-syd-gradient [13]. Interregionale forskelle i forekomsten af Crohns sygdom er ligeledes beskrevet, f.eks. er den relative risiko for at få Crohns sygdom dobbelt så stor i Nordfrankrig som i Sydfrankrig [14].

Forskelle i forekomsten af IBD er bl.a. relateret til forskelle i genotyper, herunder mutationer i *nucleotide-binding oligomerization domain 2* (NOD2), som findes hos op til 25% af patienterne med Crohns sygdom. Incidensen af Crohns sygdom er i Danmark 10,7 pr. 100.000 pr. år og i Portugal 2,6 pr. 100.000 pr. år [13]. Ud fra disse tal ville man forvente en højere fore-

### Forkortelser

25D: 25-OH-D-vitamin  
 1,25D: 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D-vitamin  
 IBD: kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom og colitis ulcerosa) eller engelsk: *inflammatory bowel disease*  
 DS: dissemineret sklerose  
 RA: reumatoid arthritis  
 Type 1 DM: type1-diabetes mellitus  
 VDR: D-vitamin-receptor

komst af NOD2-mutationer i Danmark end i Portugal. Imidlertid er forekomsten af NOD2-mutationer i Portugal og Danmark ens blandt Crohn-patienter (22%). Ydermere er mutationsfrekvensen hos raske i Portugal 16% og i Danmark 9% [15]. Dette taler for, at miljømæssige forhold påvirker sygdommens penetrans.

Crohns sygdom udviser årstidsvariation med hensyn til aktivitet, idet der er fundet højere eksacerbationsrater om vinteren/foråret end om sommeren/efteråret [16]. Nedsat 25D-indhold i blodet hos patienter med Crohns sygdom er beskrevet, med signifikant lavere 25D-niveau i vinterhalvåret [17].

### Dyreeksperimentelt

Hos transgene mus uden genet for det regulerende cytokin IL-10 udvikles der spontant en kolitislignende tarmbetændelse. Tarmbetændelsen hindres ved tilsætning af 1,25D til foderet hos disse mus [18]. Effekten af 1,25D udøves via VDR, idet der hos transgene mus, hvor både generne for VDR og IL-10 er fjernet, udvikles accelereret tarmbetændelse, og alle mus dør inden for syv uger [19]. Disse studier taler for, at 1,25D har betydning for reguleringen af immunsystemet uafhængigt af IL-10, og at 1,25D-stimulering via VDR har en afgørende rolle for etablering af et balanceret immunrespons.

### Type 1-diabetes mellitus

I Finland har man verdens højeste forekomst af type 1 DM, og den årlige incidens blandt unge under 14 år er mere end fordoblet fra 1960 til slutningen af 1990 [20]. I et finsk studie påviste man en korrelation imellem lavt D-vitamin-indtag i spædbarnsalderen og senere udvikling af type 1 DM [21]. Eurodiab Tiger Group har undersøgt diabetesforekomsten hos børn og fundet en betydende international incidensforskel, som tyder på en nord-syd-gradient i Europa: Fra 3,6 pr. 100.000 i Makedonien til 43,9 pr. 100.000 i Finland, men også med undtagelser som f.eks. Sardinien (37,8 pr. 100.000) [22]. Gruppen fandt også en øget frekvens af nydiagnosticerede patienter i vintermånederne, og i en italiensk undersøgelse påviste man nedsat 25D i blodet hos nydiagnosticerede type 1

**Immunologi og D-vitamin**

Sollys er den primære kilde til D-vitamin

Autoimmune sygdomme: Der forekommer øget hyppighed med stigende breddegrad

1,25-(OH)<sub>2</sub>-D-vitamin har effekt i dyremodeller med autoimmune sygdomme

D-vitamin kan aktiveres i antigenpræsenterende celler

1,25-(OH)<sub>2</sub>-D-vitamin hæmmer T-lymfocyt-aktiviteten

Det anbefalede D-vitamin-indtag kan formentlig øges med op til en faktor 5 uden risiko for ledsagende hyperkalcaemi, og med stigning i 25-OH-D-vitamin inden for det normale referenceområde

Niveau for evt. immunologisk effekt af 25-OH-D-vitamin er ikke kendt

DM-patienter [23]. Resultaterne af andre europæiske epidemiologiske opgørelser tyder også på en nord-syd-gradient for voksne type 1-diabetikere, med en seks gange højere forekomst i Finland end i Italien [24]. Studierne støtter samlet set hypotesen, at forskelle i 25D-niveauet har en betydning ved type 1 DM.

**Dyreksperimentelt**

Hos *non obese diabetic* (NOD)-musen udvikles der efter fødslen autoimmun diabetes [25]. Behandles musen med 1,25D, mindskes graden af histologisk inflammation i pancreas, og samtidig opnås der en beskyttelse imod udvikling af diabetiske karakteristika [26]. Denne effekt er eftervist i andre forsøg, hvor man ligeledes har fundet effekt af behandling med D-vitamin [27].

**Dissemineret sklerose**

I Sardinien, Norge og Finland rapporterer man om stigende forekomst af dissemineret sklerose [28]. Der er ikke publiceret internationale data, der tyder på en nord-syd-gradient, men derimod er der beskrevet interregionale nord-syd-gradienter for Japan, Australien, New Zealand og USA [28]. Interregionale nord-syd-gradienter kan tillægges større betydning med hensyn til påvisning af eventuelle forskelle i miljøfaktorer, idet befolkningen inden for en landegrænse almindeligvis kan anses for at være mere genetisk homogen. I den forbindelse er det interessant, at DS-forekomsten er ca. otte gange mindre hos den engelsktalende befolkning i Sydafrika end hos befolkningen i Storbritannien som helhed [28]. Der er påvist nedsat 25D-indhold i blodet hos nydiagnosticerede patienter med DS [29]. I to kohortestudier fulgte man ca. 90.000 sygeplejersker i en årrække og fandt, at udviklingen af DS var om-

vendt proportional med D-vitamin-rigt fødeindtag og tilskud af D-vitamin med en relativ risikoreduktion på 40% [30].

**Dyreksperimentelt**

Eksperimentel autoimmun encefalomyelitis induceres i mus ved tilførsel af myelinsensibiliserede T-lymfocytter, hvorved der hos musene udvikles en cerebral betændelse, der har lighedspunkter med dissemineret sklerose. Tilførsel af 1,25D forhindrer progression af DS-lignende karakteristika [31], ligesom D-vitamin-tilførsel har effekt [32]. Tilsvarende effekter er påvist i en rottemodel, hvor en 1,25D-analog også viste sig at være virksom [33].

**Reumatoid arthritis**

Resultaterne af europæiske epidemiologiske studier tyder på en nord-syd-gradient med stigende forekomst fra Italien over Frankrig til Finland med en femdobling af forekomsten hos mænd og en tredobling hos kvinder [34]. I et prospektivt kohortestudie, Iowa Womens Health Study, fulgte man 40.000 midaldrende kvinder i 11 år og fandt, at risikoen for udvikling af RA var omvendt proportional med D-vitamin-rigt fødeindtag og tilskud af D-vitamin [35].

**Dyreksperimentelt**

I to eksperimentelle musemodeller for RA har 1,25D-behandling været afprøvet. Hos begge musemodeller udvikledes der en RA-lignende tilstand efter tilførsel af *Borrelia*-bakterien og immunisering med fremmed kollagen. I disse musemodeller hæmmer tilførsel af 1,25D sygdomsprogression [36].

**Kliniske studier**

Der foreligger enkelte studier, hvori D-vitamin-behandling er afprøvet med kliniske eller parakliniske effektmål. Derimod foreligger der ingen studier, hvor en dynamisk ændring af 25D-indholdet i blodet er relateret direkte til klinisk effekt.

Behandling af DS-patienter med calcium, magnesium og D-vitamin-tilskud svarende til 5.000 IU dagligt i et år resulterede i et signifikant fald i antallet af sygdomssekvestrationer, målt i forhold til det teoretisk forventede antal [37]. Studiet havde ingen kontrolgruppe, hvilket kan give anledning til fejltolkning. I et andet DS-studie er det påvist, at 1.000 IU D-vitamin dagligt resulterede i en signifikant øgning af serum-TGF- $\beta$  [38]. D-vitamin-behandling er også afprøvet ved reumatoid arthritis. I et studie fra 1973 påviste man effekt af D-vitamin-behandling på RA-symptomer [39], ligesom der for nylig er påvist klinisk effekt af D-vitamin-analogen 1 $\alpha$ -OH-D-vitamin [40]. I det sidstnævnte studie var der heller ingen kontrolgruppe. Behandlingsstudier med D-vitamin er ikke foretaget for IBD og Type1 DM.

**Konklusion**

Autoimmun sygdom opstår efter miljøpåvirkning hos genetisk disponerede personer. Epidemiologiske data støtter hy-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

potesen om D-vitamins beskyttende effekt mod autoimmune sygdomme. I dyreeksperimentelle modeller for IBD, type 1 DM, DS og RA har behandling med både D-vitamin og 1,25D gavnlige effekter. De dyreeksperimentelle studier støttes af cellulære in vitro-forsøg, hvor 1,25D påvirker immunsystemet i forbindelse med såvel antigenpræsentation som aktivering og differentiering af T-lymfocytter. Det T-lymfocyt-medierede immunrespons balanceres ved en nedregulering af proinflammatoriske cytokiner og en samtidig opregulering af antiinflammatoriske cytokiner.

Den aktive form af D-vitamin – 1,25D – udøver immunologiske effekter på flere niveauer i immunsystemet, men om det er en klinisk relevant effekt er endnu uafklaret. D-vitamin i sig selv er vidtgående bivirkningsfrit, men risikoen for alvorlige bivirkninger relateret til stigning i 1,25D og dermed hyperkalcæmi og hyperkalcuri skal have i mente (formentlig ved vedvarende daglig dosering over 2.000 IU) [3]. Denne risiko er mest udtalt ved aktiv granulomatøs sygdom med endogen 1,25D-produktion.

Adjuverende behandling kan bestå af D-vitamin, 25 D eller den aktive metabolit 1,25D. Behandling med 1,25D medfører en væsentlig risiko for hyperkalcæmi, hvilket nødvendiggør hyppig kontrol af behandlede patienter. Udvikling af 1,25D-analoger med immunmodulatorisk effekt uden samtidig hyperkalcæmisk virkning har hidtil været resultatløse. Der er evidens for, at det daglige indtag af D-vitamin kan øges væsentligt uden ledsagende hyperkalcæmi [3]. Det syntes derfor at være attraktivt at undersøge, om en optimering af D-vitamin-status hos patienter med autoimmune sygdomme har klinisk effekt og dermed kan anbefales som adjuverende terapi. Samtidig bør relationen mellem ændring i serumindholdet af 25-OH-D-vitamin og klinisk behandlingseffekt klarlægges.

Korrespondance: Søren Peter Jørgensen, V-Forskning, bygning 1C, 1. sal, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: spgjo@as.aaa.dk

Antaget: 26. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- Mosekilde L, Brot C, Hylidstrup L et al. D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres. *Ugeskr Læger* 2005;167:895-7.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
- Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001;73:288-94.
- Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:442-7.
- Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334-8.
- Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002;195:603-16.
- Muller K, Haahr PM, Diamant M et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine* 1992;4:506-12.
- Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D3: A transcriptional modulator of the interferon- $\alpha$  gene. *Eur J Immunol* 1998;28:3017-30.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-80.
- Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase and production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003;102:3314-6.
- Pedersen AE, Gad M, Walter MR et al. Induction of regulatory dendritic cells by dexamethasone and 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3. *Immunol Lett* 2004;91:63-9.
- Van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004;23:233-9.
- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7.
- Nerich V, Monnet E, Etienne A et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:218-26.
- Vind I, Vieira A, Hougs L et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms in Crohn's disease: a genotype-phenotype analysis in Danish and Portuguese patients and controls. *Digestion* 2005;72:156-63.
- van Halteren AG, van Etten E, de Jong EC et al. Redirection of human autoreactive T-cells upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetes* 2002;51:2119-25.
- McCarthy D, Duggan P, O'Brien M et al. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1073-83.
- Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130:2648-52.
- Froicu M, Weaver V, Wynn TA et al. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386-92.
- Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkanen J et al. Record-high incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. *Diabetologia* 1999;42:655-60.
- Hyponen E, Laara E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
- Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001;44(suppl 3):B3-B8.
- Pozzilli P, Manfrini S, Crino A et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:680-3.
- Passa P. Diabetes trends in Europe. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(suppl 3):S3-S8.
- Makino S, Kunimoto K, Muraoka Y et al. Breeding of a non-obese, diabetic strain of mice. *Jikken Dobutsu* 1980;29:1-13.
- Mathieu C, Waer M, Laureys J et al. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994;37:552-8.
- Zella JB, McCarty LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003;417:77-80.
- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117-39.
- Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:266-71.
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5.
- Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:7861-4.
- Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol* 2005;175:4119-26.
- Garcion E, Sindji L, Nataf S et al. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D3 leads to early effects within the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003;105:438-48.
- Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:707-22.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
- Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998;128:68-72.



37. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses* 1986;21:193-200.
38. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J et al. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003;134:128-32.
39. Brohult J, Jonson B. Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis. A double-blind clinical trial. *Scand J Rheumatol* 1973;2:173-6.
40. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 $\alpha$ -OH-vitamin D<sub>3</sub> in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:453-6.

## Psykisk helbred blandt asylbørn i Danmark

Forskningsassistent Signe Smith Nielsen, læge Marie Nørredam, psykosocialkonsulent Karen Louise Christiansen, lektor Carsten Obel & professor Allan Krasnik

Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Sundhedstjenesteforskning

### Resume

**Introduktion:** I takt med asylbørns længere opholdstid i asylsystemet og større behov for psykosociale foranstaltninger er der fra flere sider udtrykt bekymring for børnenes psykiske helbred. Formålet med undersøgelsen var derfor at kortlægge asylbørns psykiske helbred i Danmark.

**Materiale og metoder:** Undersøgelsen omfattede samtlige asylbørn, der var 4-16 år og bosiddende på Dansk Røde Kors' asylcentre. Til vurdering af børnenes psykiske helbred blev der anvendt Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) samt fire spørgsmål fra Health Behaviour in School-aged Children-spørgeskemaet (HBSC). Respondenterne var pædagoger og lærere til de 4-16-årige børn og de 11-16-årige selv. Dataindsamlingen foregik fra oktober til december 2006. Vi modtog besvarelser for i alt 246 børn svarende til 95% af studiepopulationen.

**Resultater:** I analyserne af SDQ viste 35% af de 4-16-årige asylbørn tegn på psykisk lidelse. De fundne resultater fra SDQ understøttes af resultaterne fra HBSC, som viste, at asylbørnene havde adskillige fysiske og psykiske symptomer, ringe selvvalueret livskvalitet og skrøbeligt socialt netværk.

**Konklusion:** Adfærdsproblemer og emotionelle problemer var særdeles udbredt blandt asylbørn – også i forhold til børn i baggrundsbefolkningen. Dette stemmer overens med resultaterne af tidligere nationale og internationale undersøgelser. Det er væsentligt, at årsagerne til børnenes tilstand undersøges samtidig med, at børnene sikres relevant psykologisk og psykiatrisk behandling. Der er brug for yderligere forskning i, hvilke konsekvenser asylbørnenes dårlige psykiske helbred har på længere sigt.

De fleste asylbørn har været udsat for traumatiserende hændelser; f.eks. været vidne til vold og tortur, oplevet luftangreb og mistet familiemedlemmer [3-7]. Antallet af traumatiserede hændelser er påvist at være en risikofaktor for psykisk sygdom hos asylbarnet, og derudover er andre individrelaterede faktorer (f.eks. højere alder), forældrerelaterede faktorer (f.eks. depression) og miljømæssige faktorer (f.eks. opholdstid) ligeledes påvist at have negativ betydning for barnets psykiske helbred [1, 3, 4, 7].

I Danmark indkvarteres asylansøgere på et af landets otte asylcentre, hvoraf seks er drevet af Dansk Røde Kors. I de danske asylcentre er den gennemsnitlige opholdstid tredoblet fra 2001 til 2005 (fra 313 dage til 927 dage) [8]. Blandt de asylansøgende børn er der et stigende antal, der henvises til psykologisk behandling, ligesom kommunerne modtager flere underretninger om børn, som har behov for foranstaltninger efter lov om social service [8]. Imidlertid er det ikke kendt, hvordan det psykiske helbred er blandt de nuværende asylansøgende børn i Danmark. Foreliggende undersøgelse er iværksat på foranledning af Dansk Røde Kors Asylafdelingen, og formålet er at kortlægge ledsagede asylansøgende børns belastning i Danmark i form af adfærdsproblemer og emotionelle problemer.

### Materiale og metoder

#### Materiale

Populationen bestod af alle forældreledsagede 4-16-årige asylansøgende børn, der var bosiddende på Dansk Røde Kors' asylcentre på tidspunktet for dataindsamlingen: oktober-december 2006. Ud af 260 børn modtog vi besvarelser for 246 børn (95% af studiepopulationen): 239 pædagog- og lærerbesvarede spørgeskemaer (92%) suppleret af selvrapportering fra 88 11-16-årige (79%).

#### Metoder

Undersøgelsen var et tværsnitsstudie. Til vurdering af psykisk helbred anvendtes Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) [9]. Med spørgeskemaet kan man opspore børn med psykiatrisk lidelse med god specificitet og sensitivitet såvel i baggrundspopulationer [10] som blandt sårbare grupper [11]. SDQ har været anvendt i både udviklings- og in-

I de seneste år har der været stigende fokus på asylansøgende børns psykiske tilstand såvel i Danmark som i andre vestlige lande. I internationale undersøgelser har man påvist stor divergens i forhold til problemets omfang, og man har fundet, at 7-94% af asylansøgende børn har psykiske lidelser af forskellig sværhedsgrad [1-5].