

Laboratorie Info

Juni 2016

Screening af D-vitamin mangel, 25OHD analysens indikation

Fakta boks

- D-vitamin status vurderes med plasma 25OHD analysen
- Plasma 25OHD måler den samlede mængde af D2- og D3-vitamin
- Måling af plasma 25OHD bør forbeholdes personer med kliniske symptomer på, eller i risiko for D-vitamin mangel, eller ved tilstedeværelse af sygdom, hvor sufficient D-vitamin status er ønskelig
- Der er ikke evidens for rutinemæssig screening eller monitorering af D-vitamin status hos i øvrigt raske personer
- Evidensniveauet er højt for gavnlige effekt af D-vitamin tilskud ved (risiko for) osteoporotiske frakturer
- Evidensniveauet er svagt for sammenhæng mellem lavt D-vitamin niveau og non-skeletale sygdomme
- Evidensniveauet er svagt for effekt af D-vitamin tilskud ved non-skeletal sygdom
- Grænseværdien for 25OHD er fastlagt til 50 nmol/l for at mindske osteoporose risikoen i befolkningen
- D-vitamin niveauet svinger med årstiderne og er højest i sensommeren. Det er uafklaret hvorvidt årstidssvingningerne har betydning for den raske del af befolkningen

Baggrund

Det vurderes, at det nuværende antal rekvisitioner af 25OHD repræsenterer et betydeligt overforbrug af analysen, både ift. diagnostik og behandling.

Anvendelsen af analysen for D-vitamin mangel, plasma 25OHD, har over hele landet været meget kraftigt stigende i de senere år (ca. 10% per år). I Region Midtjylland blev der i primærsektoren i 2015 foretaget 151.523 plasma 25OHD rekvisitioner på 129.213 individer; sv.t. ca. 10% af de 1.285.755 borgere i regionen [1]. Dette skal ses i forhold til, at den totale prævalens af D-vitamin mangel ved et plasma 25OHD < 25 nmol/l i Danmark er 10-15 % om vinteren [2].

Der er i litteraturen talrige publikationer, som finder en association mellem D-vitamin mangel og sygdom/død, samt D-vitamin tilskuds gavnlige effekter (bl.a. ved sepsis [3], depression [4], kardiovaskulær sygdom [5], cancer [6,7,8,9], "all cause mortality" [10,11]). De overordnede

konklusioner associerer lavt plasma 25OHD med øget sygelighed/død. Fordi der overvejende er tale om associations fund i kohorte studier ved komplekse sygdomsbilleder, er der rejst mistanke om, at fundene kan være udtryk for revers kausalitet. Der foreligger få relevante klinisk kontrollerede og randomiserede studier (RCT), og de der er, viser oftest, at der *ikke* kan påvises sammenhæng mellem D-vitamin mangel og sygdom, eller effekt af D-vitamin tilskud (bl.a. hypertension [12,13], kardiovaskulær sygdom [14] og cancer coli [15]). Således er der heller ikke indikation for måling af 25OHD i udredningen af psykiatriske sygdomme. Der gælder de samme risikofaktorer, som muligvis kan forekomme hyppigere hos psykiatriske patienter end hos andre patientgrupper. Undtagelsen er osteoporotiske frakturer, hvor der ses en gavnlig effekt af D-vitamin tilskud [16].

Der er fortsat en betydelig mangel på RCT til afklaring af årsagssammenhængene for de store sygdomsgrupper og den generelle effekt af D-vitamin tilskud på befolkningens sundhed.

Dette notat indeholder essensen af anbefalingerne fra Sundhedsstyrelsens notat om emnet d.25.maj 2010 [2], idet der ikke synes at være ny evidens, der ændrer på anbefalingerne fra rapporten. Sundhedsstyrelsen har på deres hjemmeside, i en opdatering fra februar 2016 [17], fortsat anbefalingerne fra 2010 rapporten som gældende.

Dette notat er en vejledning i, hvornår det er indikeret at måle plasma 25OHD til brug i en tid, hvor den offentlige debat om D-vitamin mangel er livlig, og udgifterne til D-vitamin analysen er kraftigt stigende.

D-vitamin mangel [2,17]

Forekomst:

Definitionen af et biokemiske niveau for D-vitamin mangel har ændret sig over tid. Tidligere anvendtes klassiske referenceintervaller (2,5 og 97,5 percentilerne), der afspejlede forskellene mellem det høje sommer og det lave vinter niveau i befolkningen. Nu bruges en fastlagt grænseværdi på 50 nmol/l, men dette niveau er fastlagt for at mindske risikoen for udvikling af osteoporose – det er ikke en sygelig tilstand i sig selv. Fastlæggelse af denne beslutningsgrænse betyder dog, at der blandt i øvrigt raske personer vil være ca. 20% om sommeren og ca. 50% om vinteren med et plasma 25OHD niveau under 50 nmol/l! Det er fortsat uafklaret, hvilket niveau af plasma 25OHD der årsagssammenhængsmæssigt evt. kan være forbundet med øget sygelighed, og hvorvidt årstidsvariationen i 25OHD niveauet har betydning for den raske del af befolkningen. Etniske grupper fra breddegrader med større soleksponering har tendens til betydeligt lavere plasma 25OHD niveau; afrikansk afstamning [18], fjernøstlig afstamning [19], mellemøstlig afstamning [20].

Risikoen for D-vitamin mangel er størst hos visse risikogrupper, så som (spæd)børn, ældre, samt blandt visse grupper af indvandrere kvinder.

Diagnostiske kriterier [2]:

Diagnosen, D-vitamin mangel, baseres på anamnestiske oplysninger bl.a. om symptomer, livsførelse og komorbiditet, samt plasma 25OHD

Nedenstående biokemiske graduering af D-vitamin status er Sundhedsstyrelsens anbefalinger og er primært fastlagt ud fra overvejelser om forebyggelse af osteoporose og frakturer.

- D-vitamin markør, plasma 25OHD
 - Risiko for toksicitet >200 nmol/l
 - Optimalt niveau for osteoporose- og nyrepatienter 75-150 nmol/l

- | | |
|-----------------------------|--------------|
| ○ Sufficient niveau | >50 nmol/l |
| ○ Insufficiens (let mangel) | 25-50 nmol/l |
| ○ Moderat mangel | 12-25 nmol/l |
| ○ Svær mangel | <12 nmol/l |
- Sekundære fund
 - Hypocalcæmi
 - Hypofosfatæmi
 - Forhøjet basiskfosfatase
 - Forhøjet parathyroidea hormon

Hvis plasma 25OHD er større end 25 nmol/l er D-vitamin mangel næppe årsag til symptomer som f.eks. muskelsvaghed, og differential diagnose(r) skal overvejes.

Anvendelse af 25OHD analysen [2,17]

Der er ikke indikation for rutinemæssigt at screene eller monitorere D-vitamin status hos i øvrigt raske. Såfremt plasma 25OHD analysen indgår i ”standardpakker”, bør den fjernes, således at den aktivt skal tilvælges - fraset ved osteoporose relateret udredning.

Analysen plasma 25OHD bestemmer den samlede mængde af D2- og D3-vitamin. Analysen bør forbeholdes personer med kliniske symptomer på, eller i risiko for D-vitamin mangel, eller ved tilstedeværelse af sygdom, hvor sufficient D-vitamin status er ønskelig.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at man undersøger D-vitamin status ved bestemmelse af plasma 25OHD, hos:

- Patienter med kliniske symptomer på eller hvor man har mistanke om svær D-vitamin mangel, som følge af deres livsstil (ringe solesponering, ophold inden døre, dækkende klæder)
- Gravide med mørk hud og/eller tildækkende påklædning om sommeren
- Familiemedlemmer (husstanden) til personer med mørk hud eller tildækkende påklædning, som har svær D-vitamin mangel
- Patienter med en sygdom, hvor D-vitamin status er af betydning som ætiologi og/eller for behandlingseffekt
 - osteoporose
 - gastro-intestinal sygdom med malabsorption, leversygdom
 - nyresygdom
 - neuromuskulære sygdomme (patienter med øget risiko for fald og frakturer)
 - hyperparathyroidisme
 - hypo-/hyperkalcæmi
- Patienter i behandling med lægemidler, som influerer på D-vitamin metabolismen
 - farmaka som fører til fedtmalabsorption (fx orlistat og colestyramin)
 - leverinducerende antikonvulsiva (fx carbamazepin, phenytoin og phenobarbital)
 - fotosensibiliserende lægemidler (fx amiodaron)

Forfattere

Jesper Revsholm, 1. reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Randers og Tina Parkner, overlæge, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

På vegne af Klinisk Biokemis praksisudvalg i Region Midtjylland, som har kommenteret og godkendt, samt specialist inden for D-vitamin analysen Lene Heickendorff, ledende overlæge, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital og Lars Rejnmark, professor, overlæge dr. med, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling MEA, Aarhus Universitetshospital

Referencer

1. Udtræk på D-vitamin status på D-vitamin-analyser rekvireret i primærsektoren i Region Midt (16-02-2016). Data foreligger "Praksis Udvalget"
2. Sundhedsstyrelsen. Forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitamin mangel. Baggrundsnotat af 27. maj 2010. Redaktion Christine Brot og Perle Darsø.
<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed-og-ivsstil/ernaering/~media/EBFD4881E9BE45898F06869E6DB1D7B1.ashx>
3. Upala S, Sanguaneko A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2015 Jun 4;15:84.
4. Kjærgaard M, Joakimsen R, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. *Psychiatry Res.* 2011 Dec 30;190(2-3):221-5
5. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Nov;32(11):2794-802.
6. Zhang L, Wang S, Che X, Li X. Vitamin D and lung cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(1):299-305.
7. Wang W, Li G, He X, Gao J, Wang R, Wang Y, Zhao W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and prognosis in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35(5):1999-2005.
8. Caini S, Boniol M, Tosti G, Magi S, Medri M, Stanganelli I, Palli D, Assedi M, Marmol VD, Gandini S. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014 Oct;50(15):2649-58.
9. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FV, Ooi LY, Glodzik D, Johnston S, Tenesa A, Campbell H, Dunlop MG. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;32(23):2430-9.
10. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot Ld, Streppel M, Gardiner J, Ordóñez-Mena JM, Perna L, Wilsgaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njølstad I, Mathiesen EB, Kubínová R, Pająk A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H; Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ.* 2014 Jun 17;348:g3656.
11. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014
12. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Treiber G, Drechsler C, Ó Hartaigh B, Obermayer-Pietsch B, Schwetz V, Aberer F, Mader J, Scharnagl H, Meinitzer A, Lerchbaum E, Dekker JM, Zittermann A, März W, Tomaschitz A. Effects

- of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015 Jun;65(6):1195-201
13. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S, Valcour A, Swales H, Taylor B, Carney E, Guanaga D, Young JR, Karol C, Torre M, Azzahir A, Strachan SM, O'Neill DC, Wolf M, Harrell F, Newton-Cheh C, Wang TJ. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):254-62.
 14. Mao PJ, Zhang C, Tang L, Xian YQ, Li YS, Wang WD, Zhu XH, Qiu HL, He J, Zhou YH. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 30;169(2):106-11.
 15. Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC, Bostick RM, Ivanova A, Cole BF, Ahnen DJ, Beck GJ, Bresalier RS, Burke CA, Church TR, Cruz-Correa M, Figueiredo JC, Goodman M, Kim AS, Robertson DJ, Rothstein R, Shaikat A, Seabrook ME, Summers RW. A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1519-30.
 16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):40-9.
 17. Opslag på Sundhedsstyrelsens hjemmeside om D-vitamin 7. april 2016. ”Anbefalinger om D-vitamin”. Opdateret 10. februar 2016. Pdf dokument af hjemmesidens indhold foreligger hos forfatterne.
<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed-og-livsstil/ernaering/d-vitamin>
 18. Harris SS. Vitamin D and African Americans. *J Nutr*. 2006 Apr;136(4):1126-9.
 19. Matthew S. Seasonal, ethnic and gender variations in serum vitamin D₃ levels in the local population of Peterborough. *Bioscience Horizons*. 2010 3: 124-131
 20. Elsammak MY, Al-Wosaibi AA, Al-Howeish A, Alsaed J. Vitamin d deficiency in Saudi Arabs. *Horm Metab Res*. 2010 May;42(5):364-8.