

”Evidens för olika provtagningar i primärvården avseende vitaminer”

Johan Skogö

Specialistläkare, Klinisk Kemi

Region Västmanland

Klinisk Kemist?

Kompetensbeskrivning

Specialiteten klinisk kemi omfattar biokemiska och medicinska kunskaper och färdigheter i olika laboriemetoder för att kunna

- diagnostisera sjukdomar,
- påvisa sjukdomstecken,
- bedöma risker för sjukdomar, och
- följa behandlingseffekter.

Klinisk kemi är expertkompetensen som ska verka för optimal och evidensbaserad användning av klinisk kemisk laborieverksamhet i hälso- och sjukvården.

Evidens?

Jävsdeklaration

Interndebitering

Agenda

Lite allmänt om prover

Järnparametrar

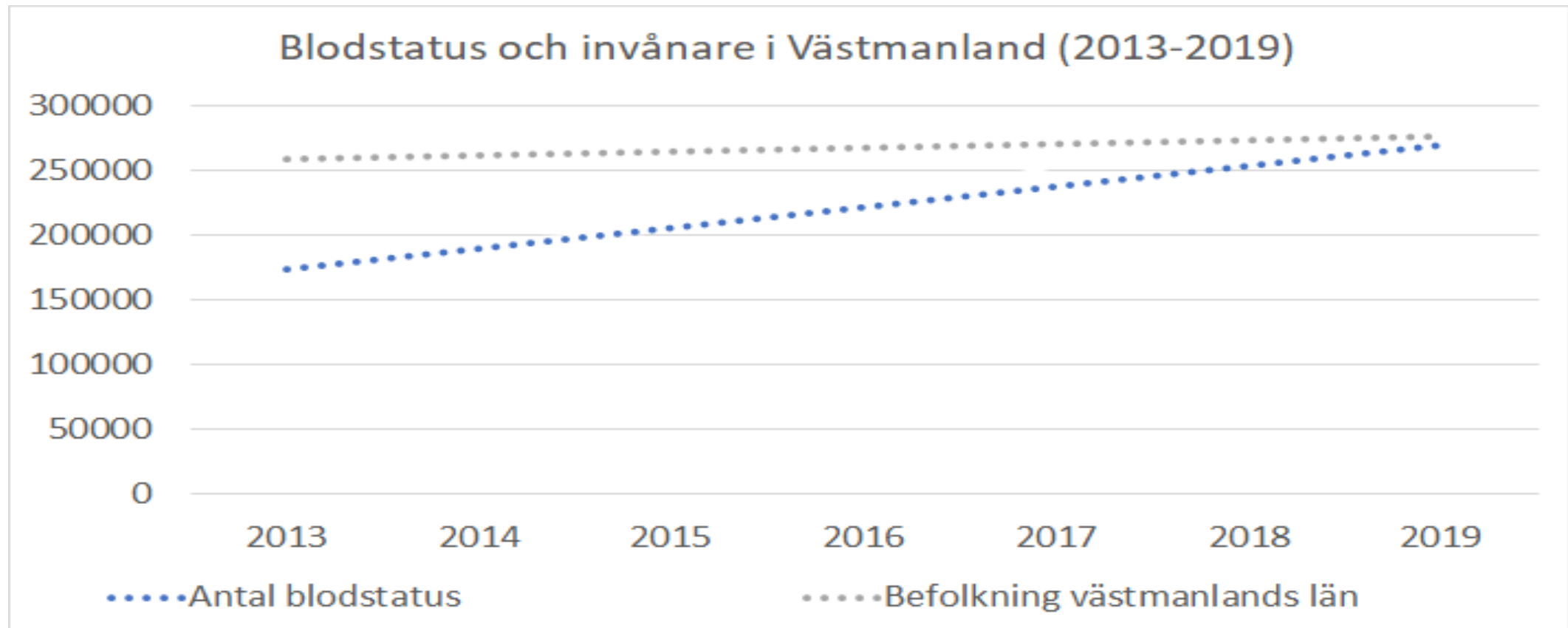
D-vitamin

B-Vitaminer

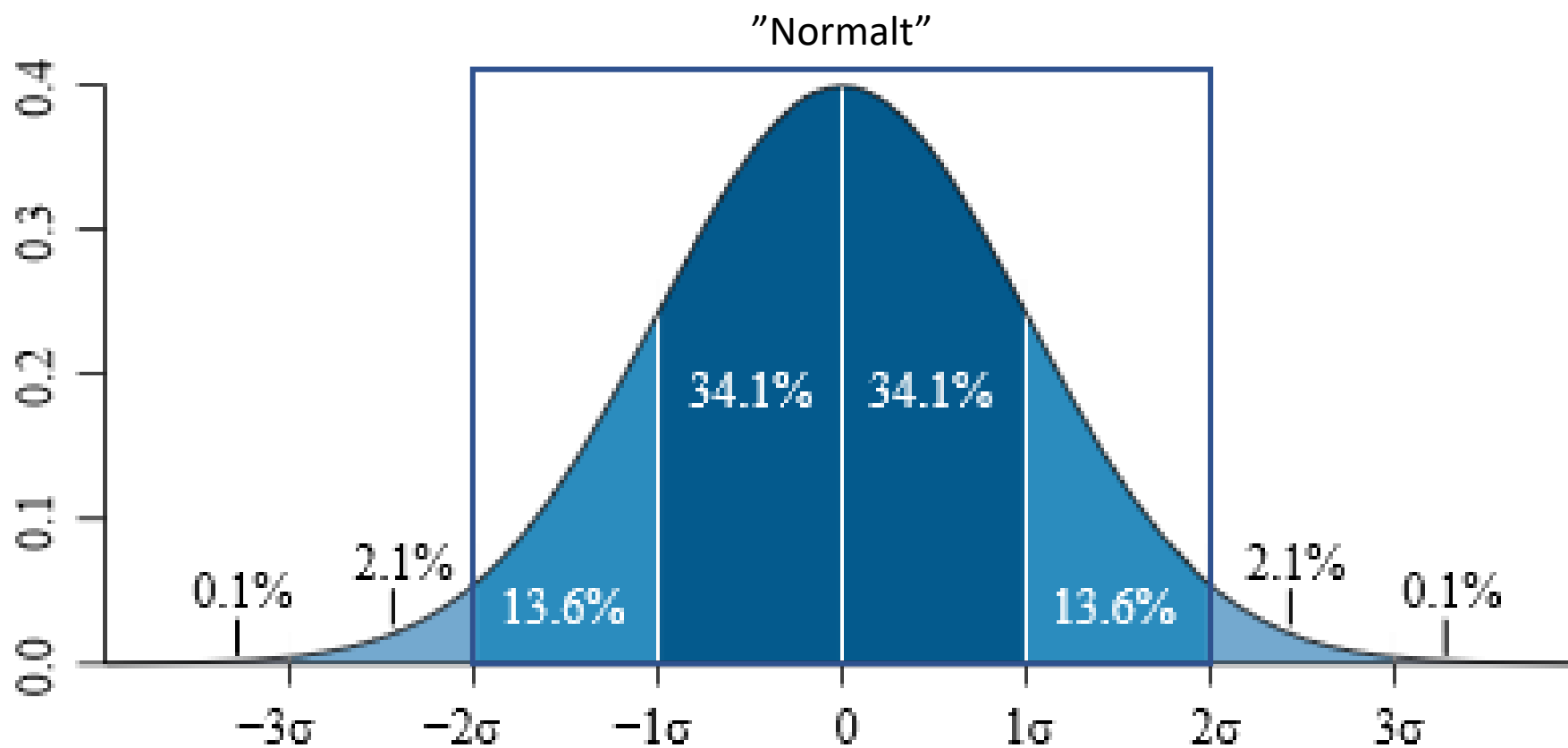
Mineraler

Lite annat

Provtagningen ökar



Provsvar redovisas oftast i förhållande till ett referensintervall



Antal prov beställda i primärvården 2019		Pris
1	S-KREATININ	79840 13
2	B-BLODSTATUS	76565 39
3	S-KALIUM	61691 13
4	S-NATRIUM	51466 13
5	S-TSH	47685 46
6	S-T4 FRITT	33345 46
7	LIPIDSTATUS, EJ FASTANDE	31680 66
8	B-HBA1C IFCC	26083 67
9	S-B12	25571 56,5
10	S-FOLAT	25571 56,5
12	S-FERRITIN	23548 62
30	S-VITAMIN D 25-OH	8567 232
33	S-JARN	8057 17
34	S-TIBC	8057 17
35	S-TRANSFERRIN	8056 17
99	S-ZINK	1160 123
100	S-MAGNESIUM	1159 19

Den första frågan löd:

Ferritin bara? Ferritin och TIBC? Ferritin och komplett järnstatus? - när ska man ta vad vid utredning av järnbrist?

Den första frågan löd:

Ferritin bara? Ferritin och TIBC? Ferritin och komplett järnstatus? - när ska man ta vad vid utredning av järnbrist?

Komplett järnstatus:

S-Järn

S-TIBC (Som är $25,1 * S\text{-Transferrin}$)

S-Transferrin

S-Transferrinmättnad

Frågan löd:

Ferritin bara? Ferritin och TIBC? Ferritin och komplett järnstatus? - när ska man ta vad vid utredning av järnbrist?

Det korta svaret:

S-Ferritin har överlägsen dokumentation, sensitivitet och specificitet avseende okomplicerad järnbristanemi jämfört med övriga järnparametrar som erbjuds i Västmanland.¹

1. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia, Goddard et al, Gut 2011

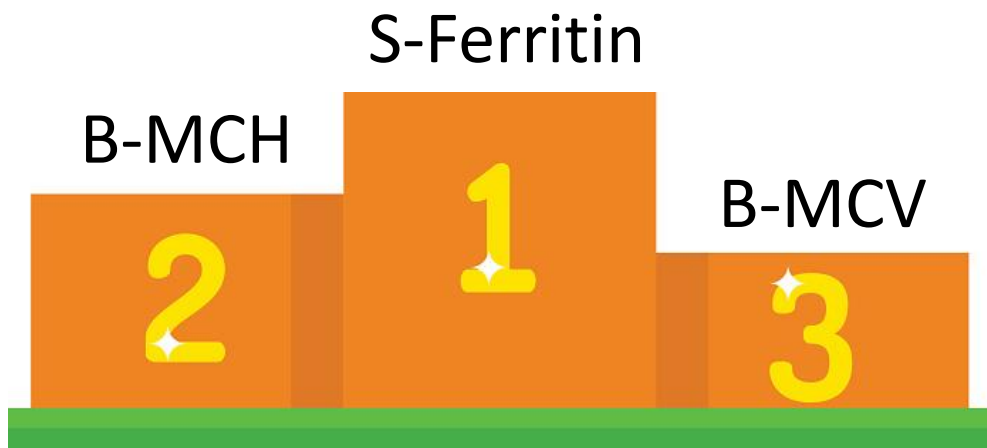
Frågan löd:

Ferritin bara? Ferritin och TIBC? Ferritin och komplett järnstatus? - när ska man ta vad vid utredning av järnbrist?

Det korta svaret:

S-Ferritin har överlägsen dokumentation, sensitivitet och specificitet avseende okomplicerad järnbristanemi jämfört med övriga järnparametrar som erbjuds i Västmanland.¹

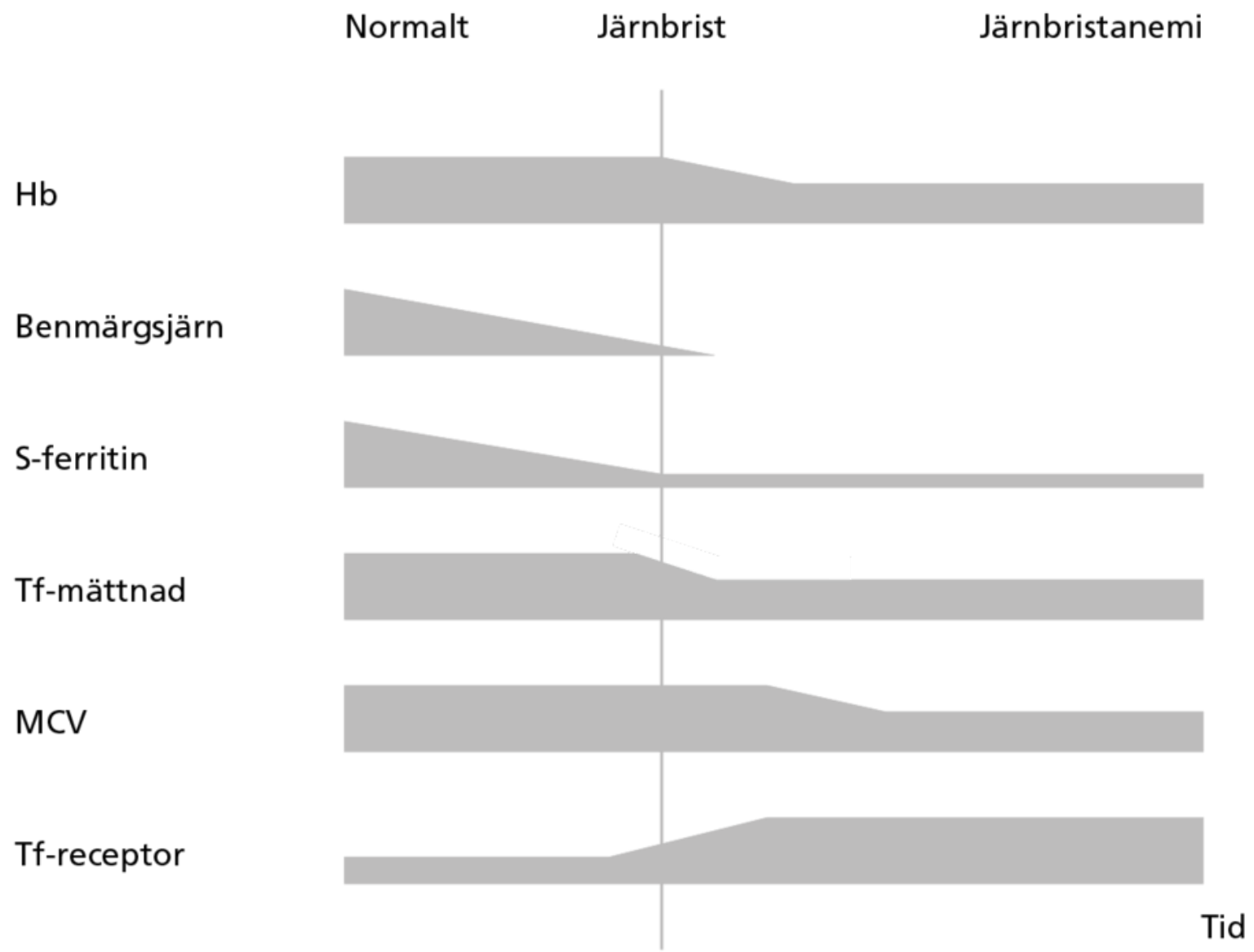
Faktiskt anses både B-MCH och B-MCV ha bättre sens. och spec. än övriga järnparametrar.



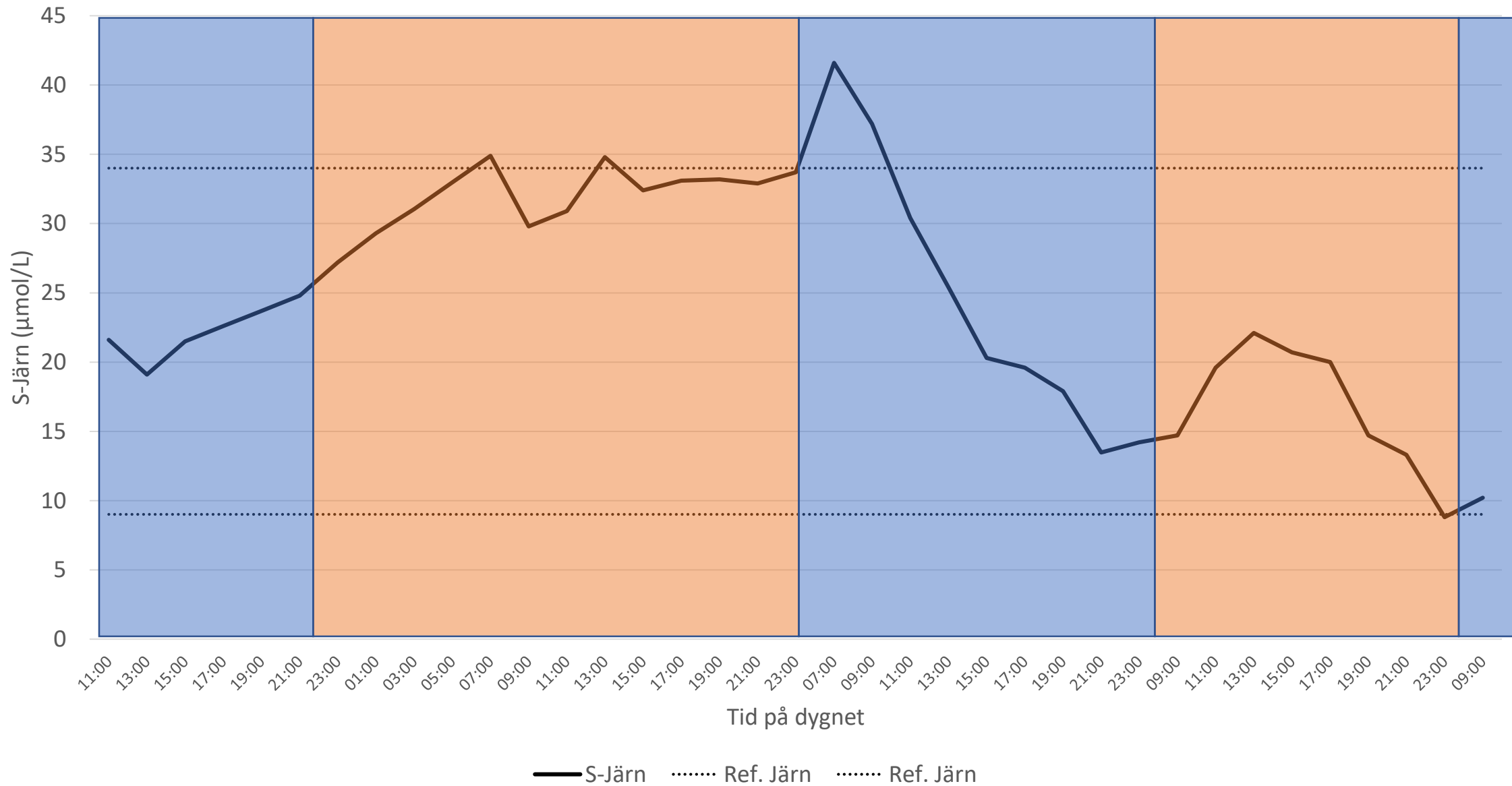
Ferritin är en inflammationsmarkör

Analys	Enhet	Ref. int.	-01-10 10:05	-01-02 08:10
Blodstatus				
B-Hb	g/L	117-153	94 *	98 * +
B-EPK	10e12/L	3.9-5.2	4.0	4.4 +
B-EVF	%	35-46	31 *	32 * +
B-MCV	fL	82-98	77 *	74 * +
B-MCH	pg	27-33	23 *	23 * +
B-TPK	10e9/L	165-390	501 *	588 * +
B-LPK	10e9/L	3.5-8.8	8.4	7.6 +
B-RDW	%	<16	21 *	17 * +
Anemi				
S-Ferritin	µg/L	10-200	513 *	26

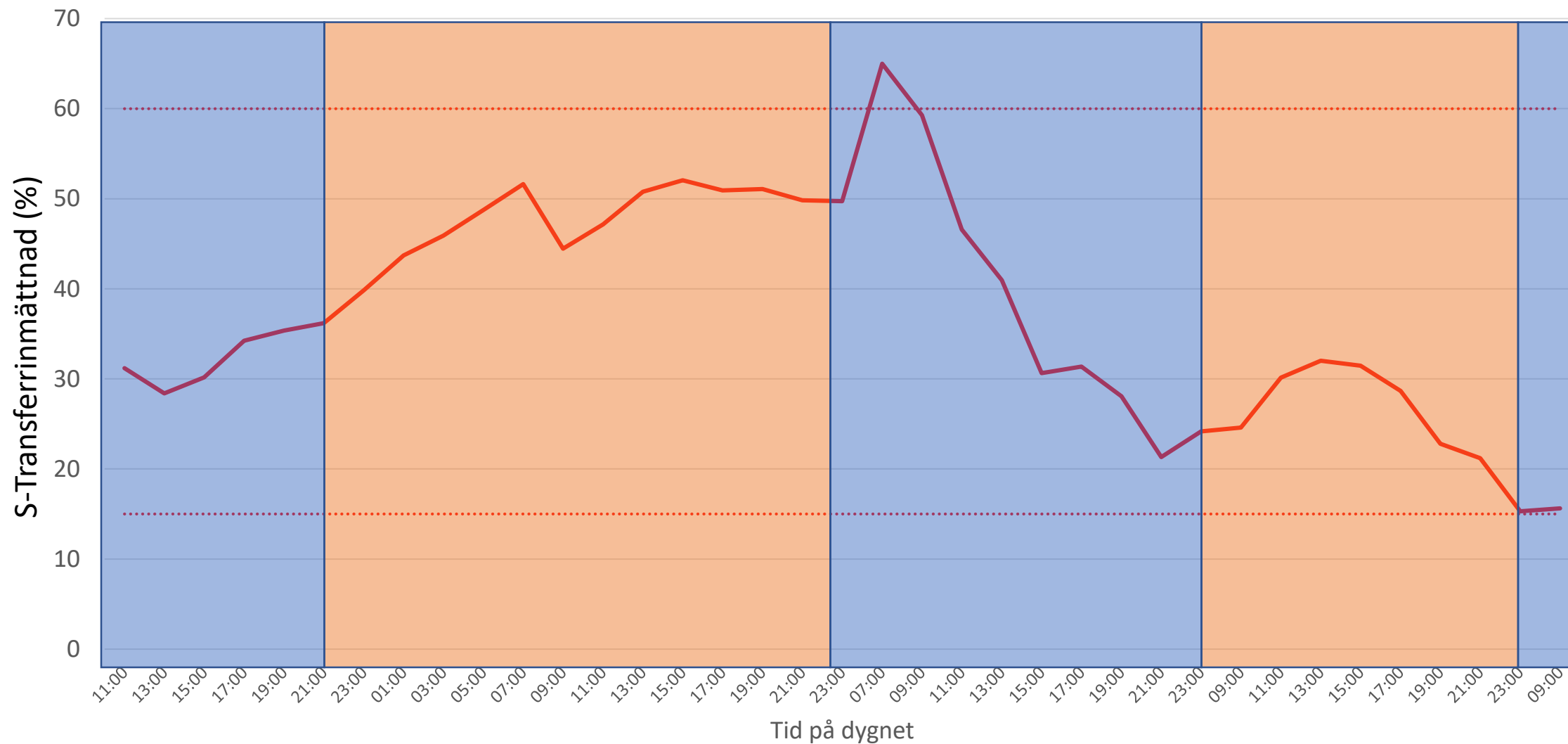
Analys	Enhet	Ref. int.	-01-22 08:24	-01-10 10:05	-01-02 08:10
Blodstatus					
B-Hb	g/L	117-153	89 *	94 *	98 *
B-EPK	10e12/L	3.9-5.2	3.8 *	4.0	4.4
B-EVF	%	35-46	29 *	31 *	32 *
B-MCV	fL	82-98	77 *	77 *	74 *
B-MCH	pg	27-33	24 *	23 *	23 *
B-TPK	10e9/L	165-390	422 *	501 *	588 *
B-LPK	10e9/L	3.5-8.8	8.3	8.4	7.6
B-RDW	%	<16	23 *	21 *	17 *
Anemi					
S-Järn	µmol/L	9-34		5 *	2 *
S-TIBC	µmol/L	47-80		54	62
S-Transferrin	g/L	1.70-3.80		2.14	2.47
S-Järnmättnad	%	15-50		9 *	3 *
S-Ferritin	µg/L	10-200		513 *	26



Johans serumjärn över fyra dygn



Johans transferrinmättnad över fyra dygn



— S-Transferrinmättnad

⋯ Ref. Transferrinmättnad

⋯ Ref. Transferrinmättnad

Normalt

Järnbrist

Järnbristanemi

Hb

Benmärgsjärn

S-ferritin

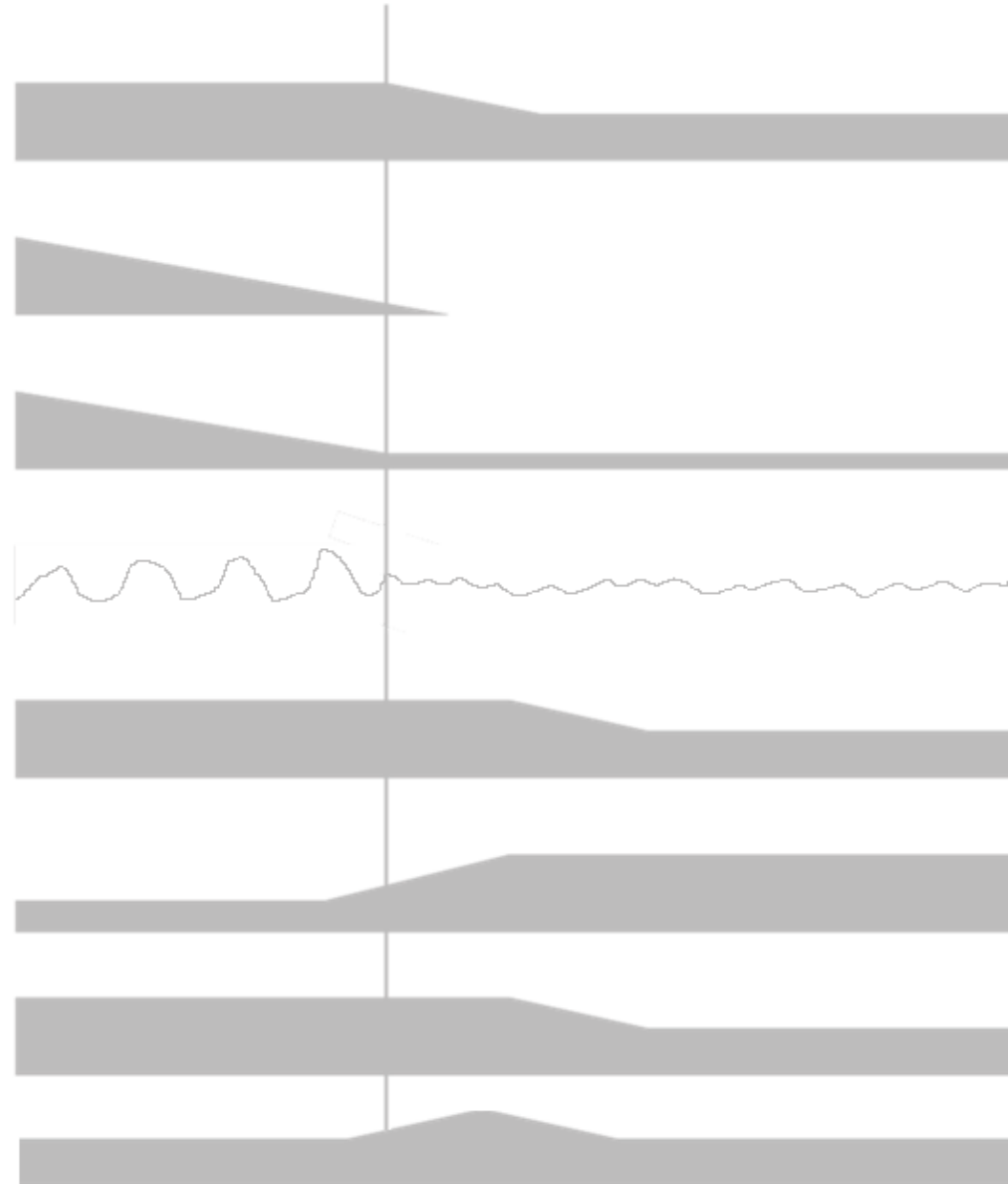
Tf-mättnad

MCV

Tf-receptor

MCH

RDW



Alltså

S-Järn och S-Transferrinmättnad sjunker funktionellt vid all inflammation.

S-Ferritin stiger vid inflammation.

Det är därmed svårt att avgöra om absolut järnbrist föreligger samtidigt som funktionell järnbrist gör det.

Då är det smart att titta på B-MCV och B-MCH.

Men vid kombinerad absolut och funktionell järnbrist hjälper inte per oralt järn.

Alltså:

Okomplicerad järnbrist är tämligen okomplicerad utredningsmässigt. Segdragna blödningar leder till en långsam utveckling av mikrocytos, hypokromasi och anemi. Ferritin sjunker då stadigt och värdet är lågt när provet tas.

Ett lågt ferritin verifierar en järnbrist.

S-Järn är hoppigt som tusan, stiger och sjunker under dagen och varierar mellan dagar. Det sjunker vid inflammation. Ett lågt värde vid pågående inflammation säger därför väldigt lite.

I framtiden

Ret-MCH – kommer framöver.

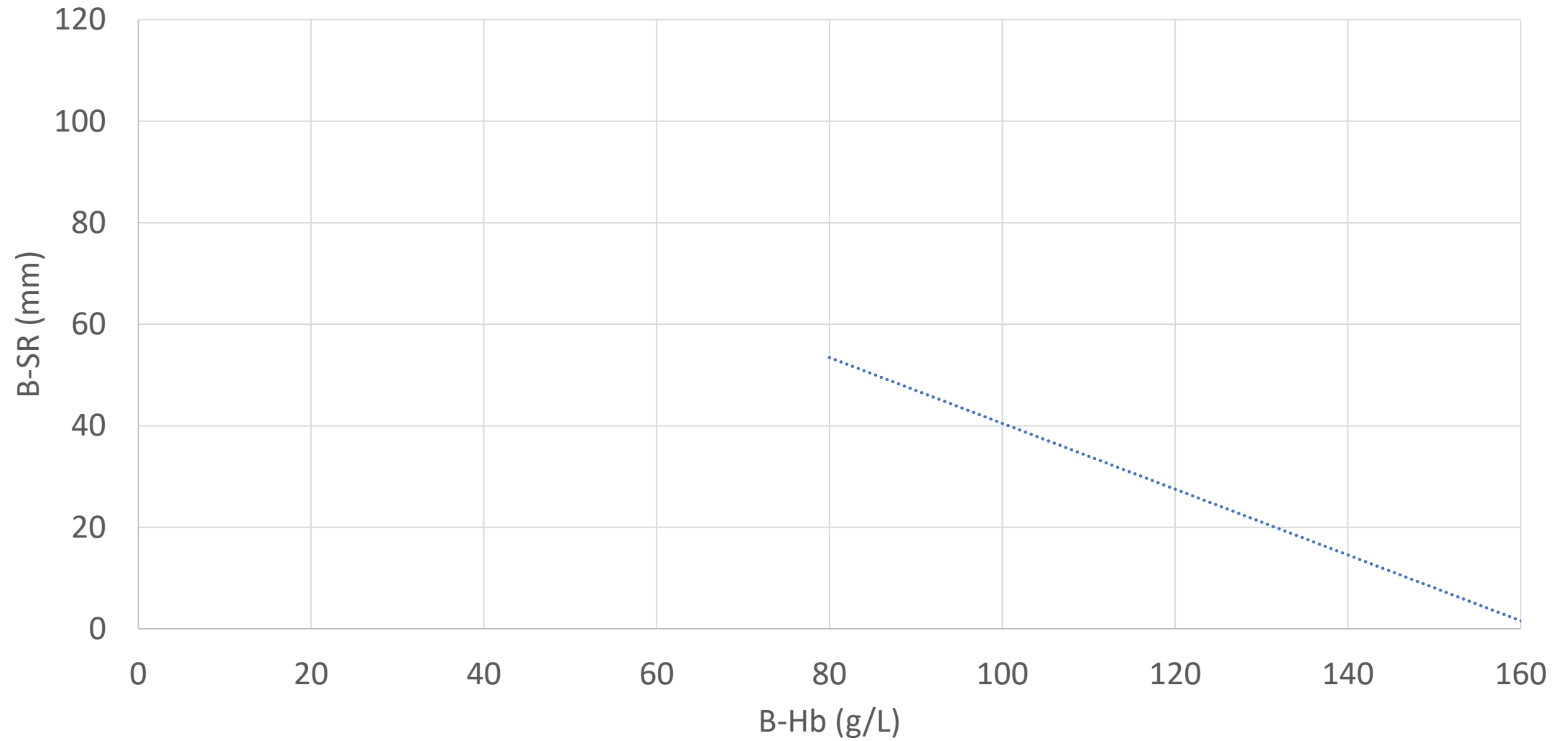
Löslig transferrinreceptor – lite oklar status om den är mycket bättre än ferritin vid inflammation.

Apropå inflammation?

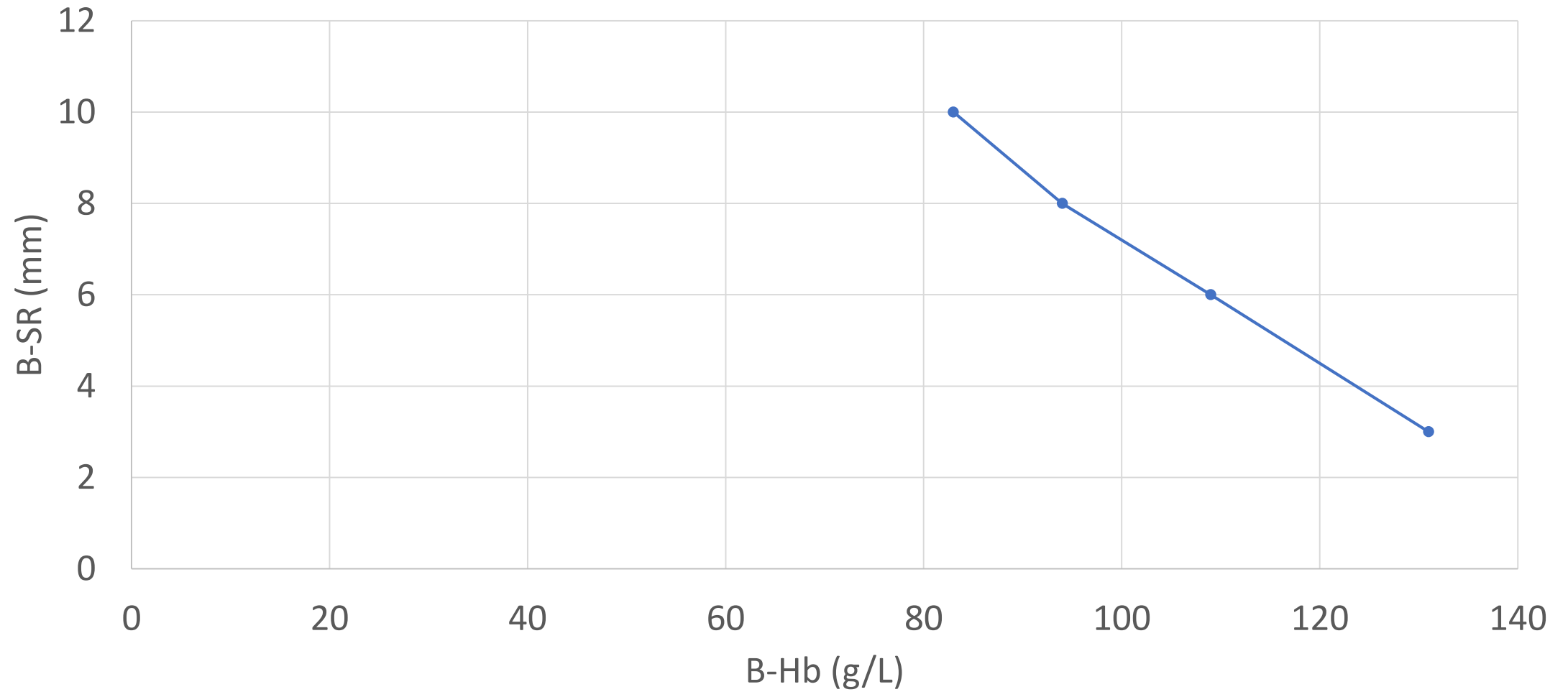
Om ni tar B-SR för att värdera om en anemi är inflammatorisk.

Kom då ihåg att B-SR stiger vid anemi oavsett om orsaken är inflammatorisk eftersom ju färre röda blodkroppar det är, desto lättare har det att bilda myntrullar och sedimentera.

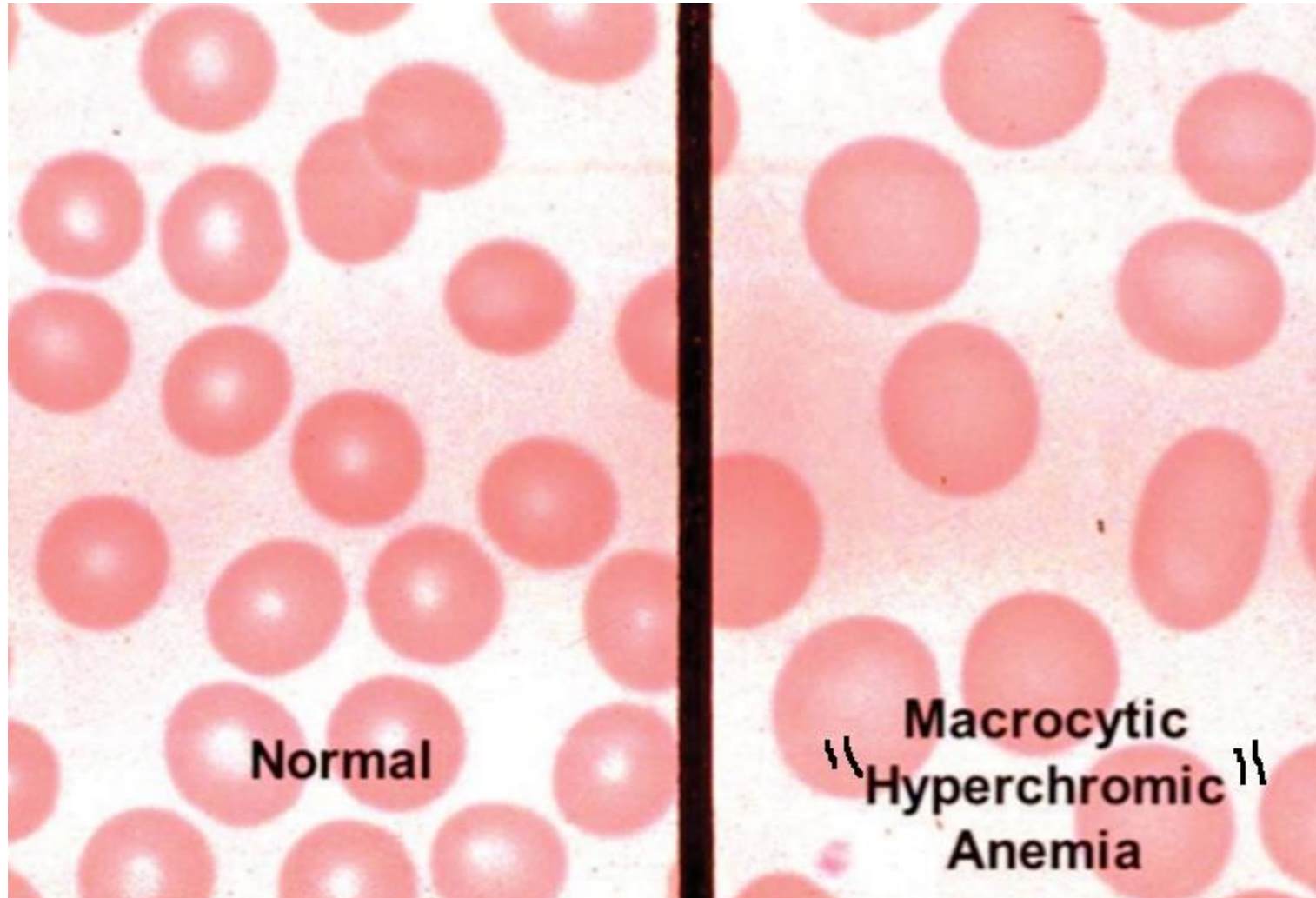
Median-SR beroende av B-Hb



B-SR beroende av B-Hb hos en (förhoppningsvis) frisk klinisk kemist



ÖVERGÅNG



B12

När räcker det med att man tar B12 och när bör man välja homocystein eller MMA?

Varför ska folat och B12 alltid tas ihop?

Vi börjar med det enkla:

Varför ska folat och B12 alltid tas ihop?

Klinik:

Eftersom brist på den ena kan maskera brist på den andra.

Vi börjar med det enkla:

Varför ska folat och B12 alltid tas ihop?

Klinik:

Eftersom brist på den ena kan maskera brist på den andra.

Men om man bara vill ta den ena för att man vill följa upp en insättning då?

Klinisk kemi Klinisk Mikrobiologi Klinisk patologi Lokala analyser

Utförande enhet:

Grupper/Paket

- Samtliga
 - Blodstatus
 - Blodstatus och Diff
 - Covid-19
 - Covid-IVA
 - Covid-SARS-Corona-COVID (separat best.)
 - CRP
 - Elstatus exkl. urea
 - Elstatus inkl. urea
 - Inkomststatus (pkt1)
 - Inkomststatus inkl urea
 - Leverstatus

Sök i valt utbud (Samtliga)

Analys
S-B12/Folat

Provtagningsinfo...

1 st

Valda analyser

Analys

Lägg till

Ta bort

Visa utökad information

Beställare

Beställande enhet

Planerad provtagningstid

Rutin

Akut

Smitta

Medicinsk information

Provtagarens kommentar

Beställarens kommentar

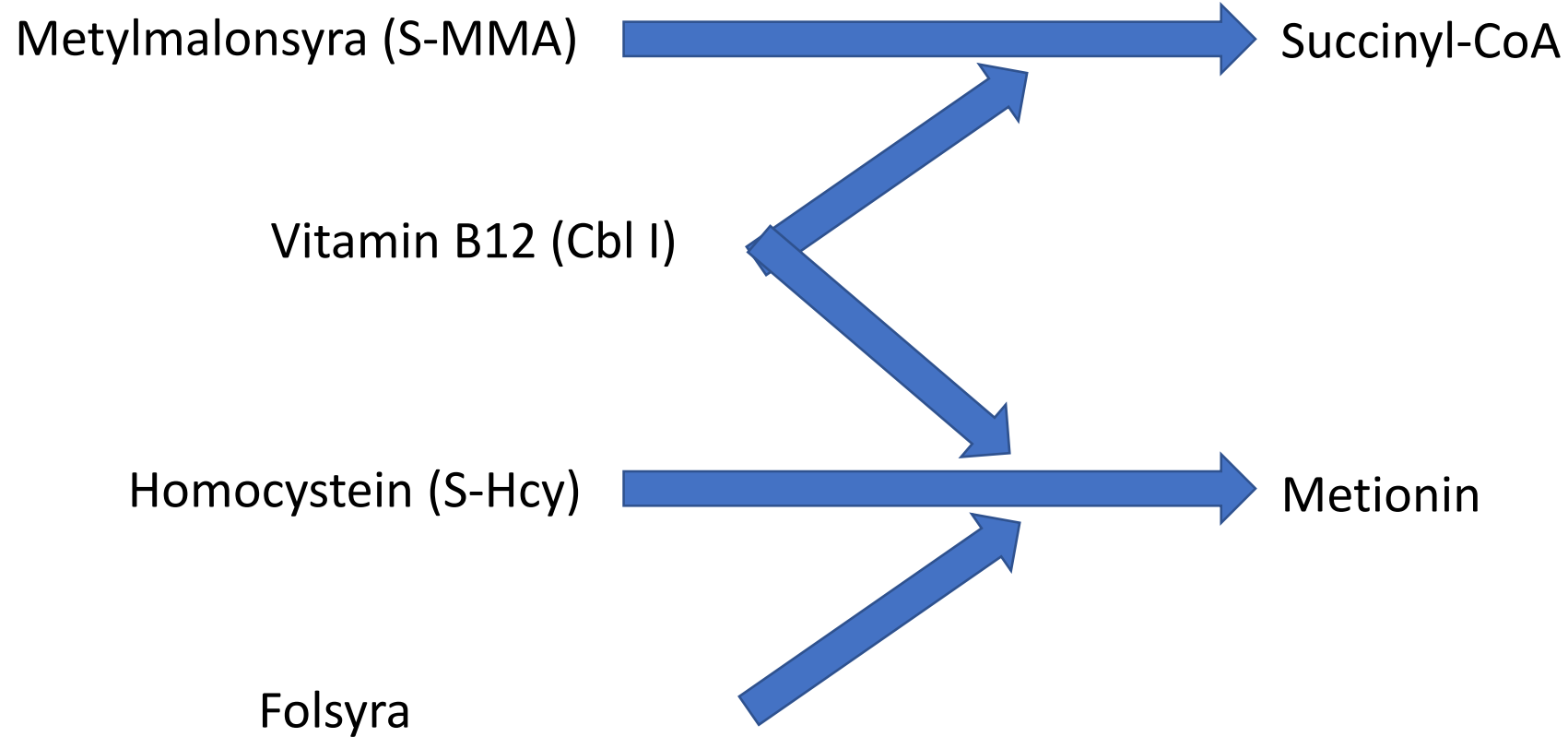
Provtagning

Egen avdelning

Annan provtagare

ÖVER TILL DET SVÅRA

S-HCY och S-MMA (kraftigt) förenklat



När räcker det med att man tar B12 och när bör man välja homocystein eller MMA?

Enligt skolboken:

S-B12 har för dålig sensitivitet för att användas som screening vid misstanke om B12-brist. Istället bör S-MMA användas då det har bäst sensitivitet för B12-brist¹.

1. Klinisk Kemi i praktisk medicin, Nilsson Ehle et al, 2012

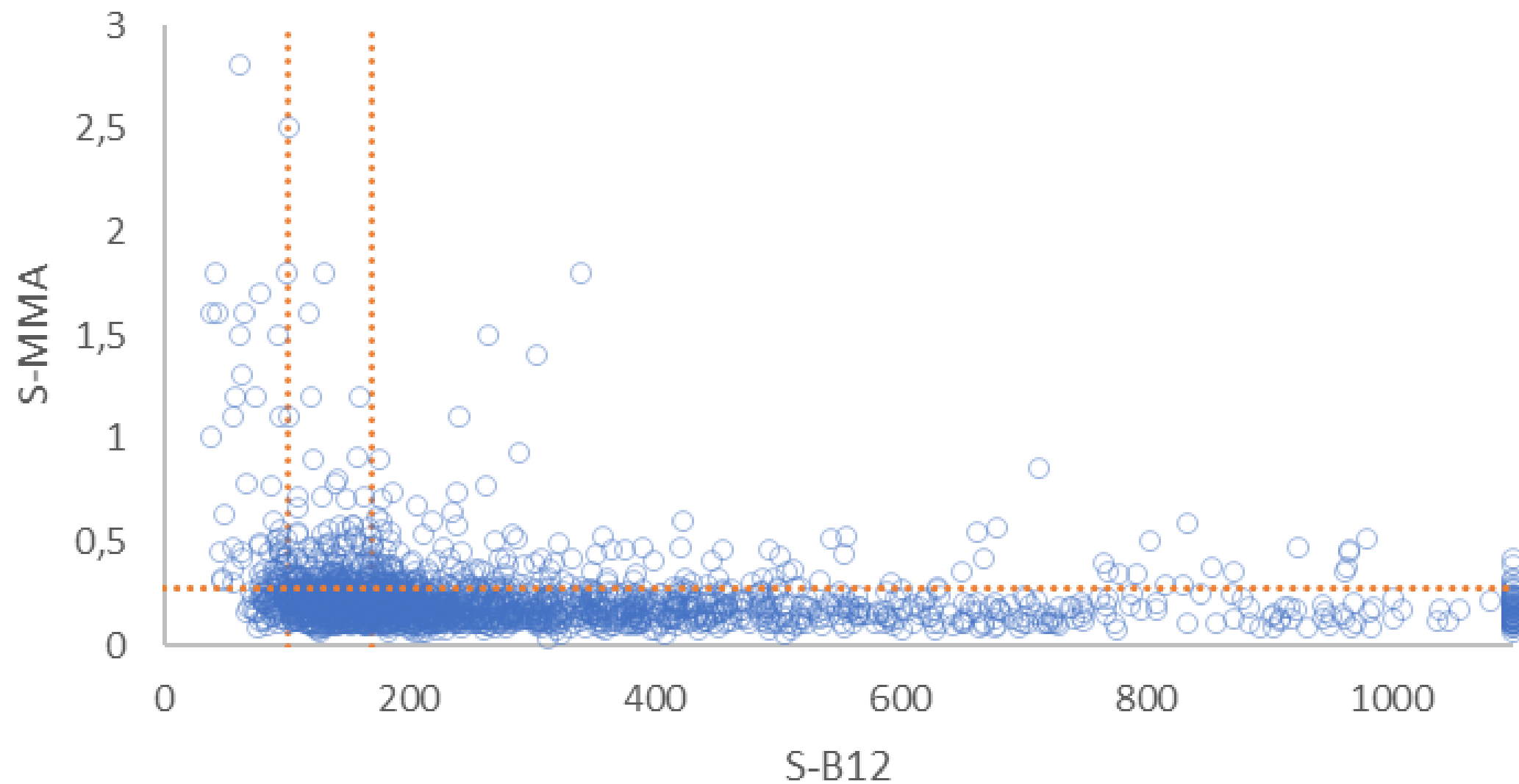
När räcker det med att man tar B12 och när bör man välja homocystein eller MMA?

Enligt skolboken:

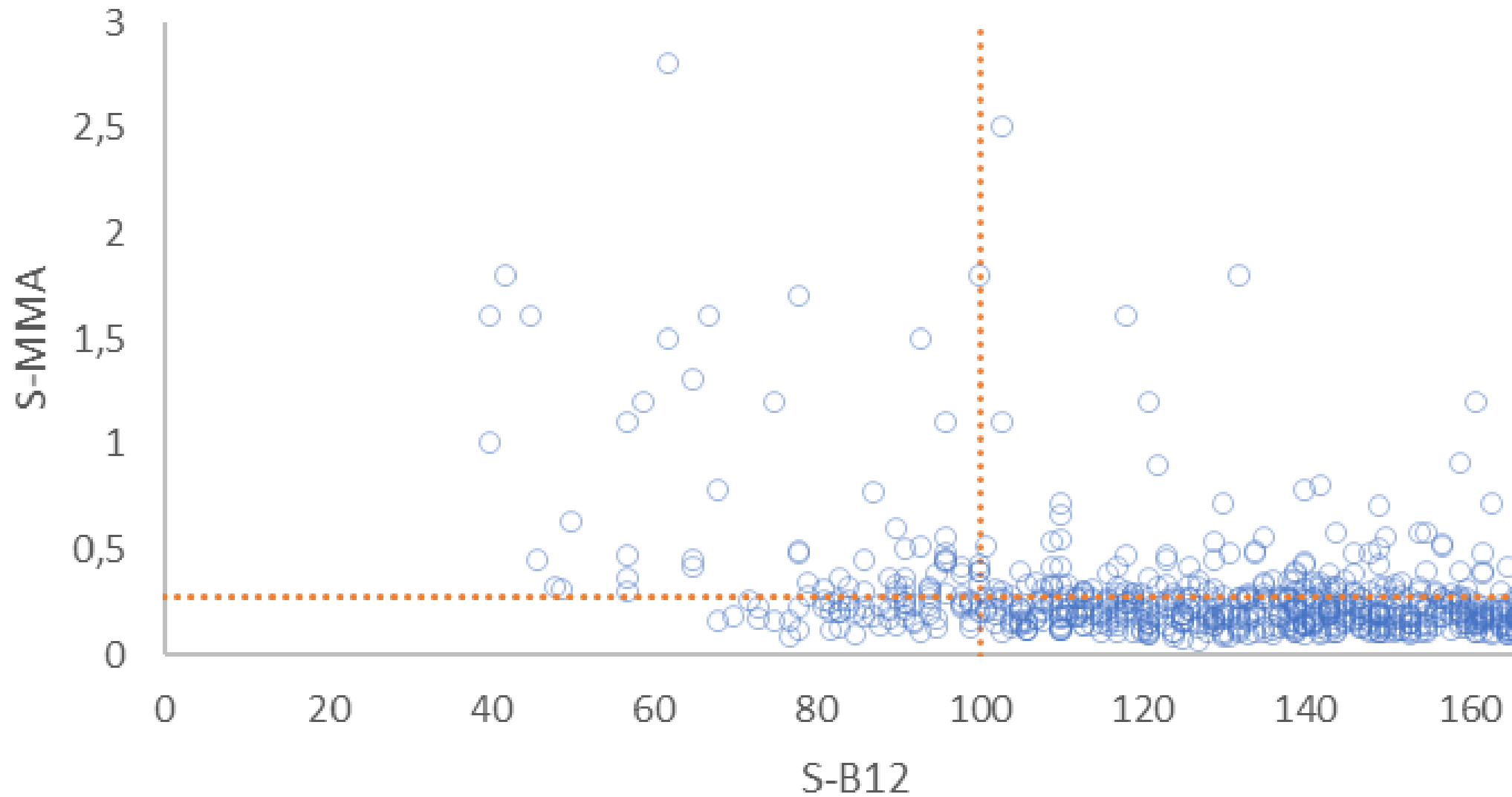
S-B12 har för dålig sensitivitet för att användas som screening vid misstanke om B12-brist. Istället bör S-MMA användas då det har bäst sensitivitet för B12-brist.

Men är det så?

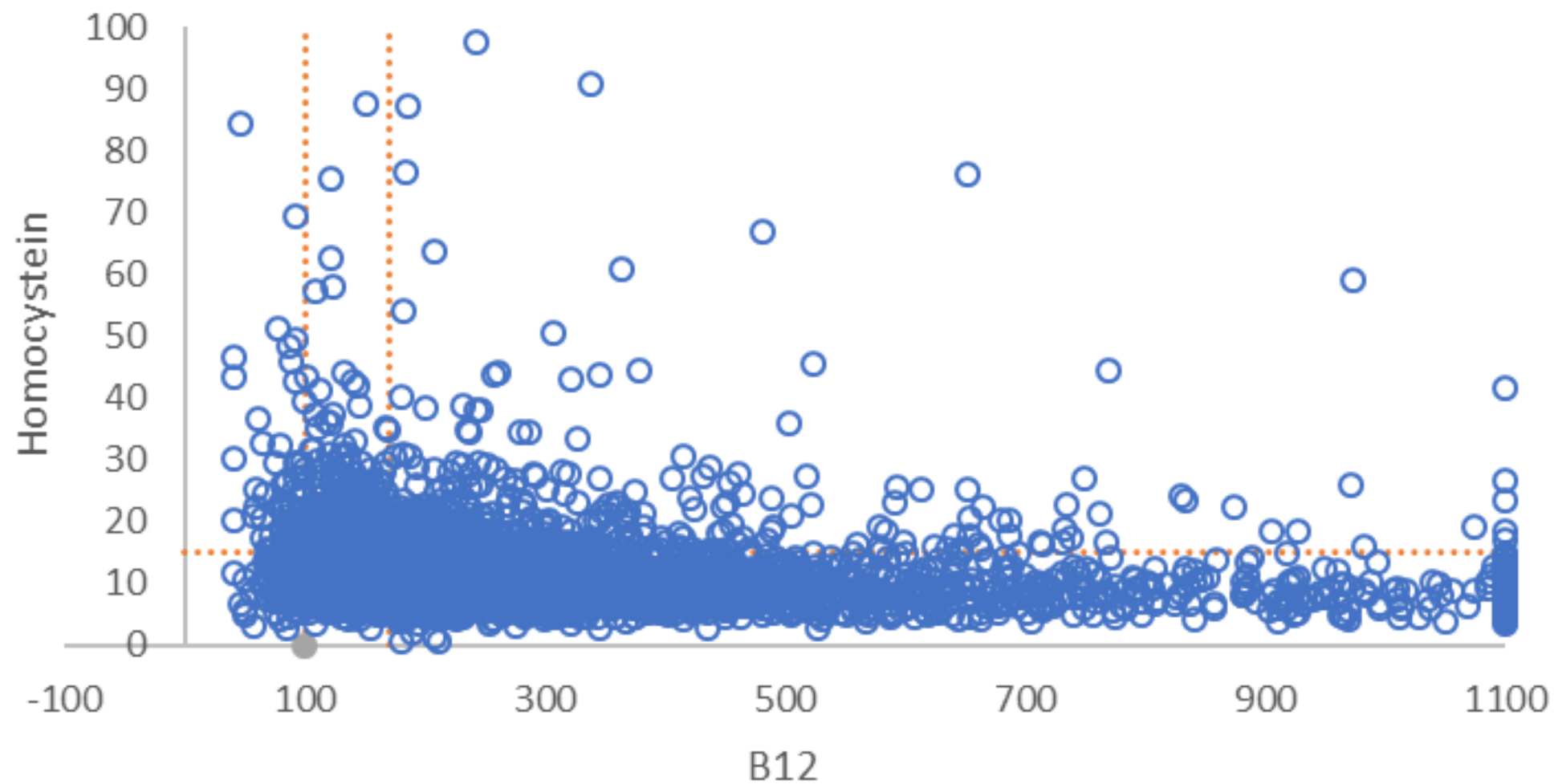
MMA beroende av B12



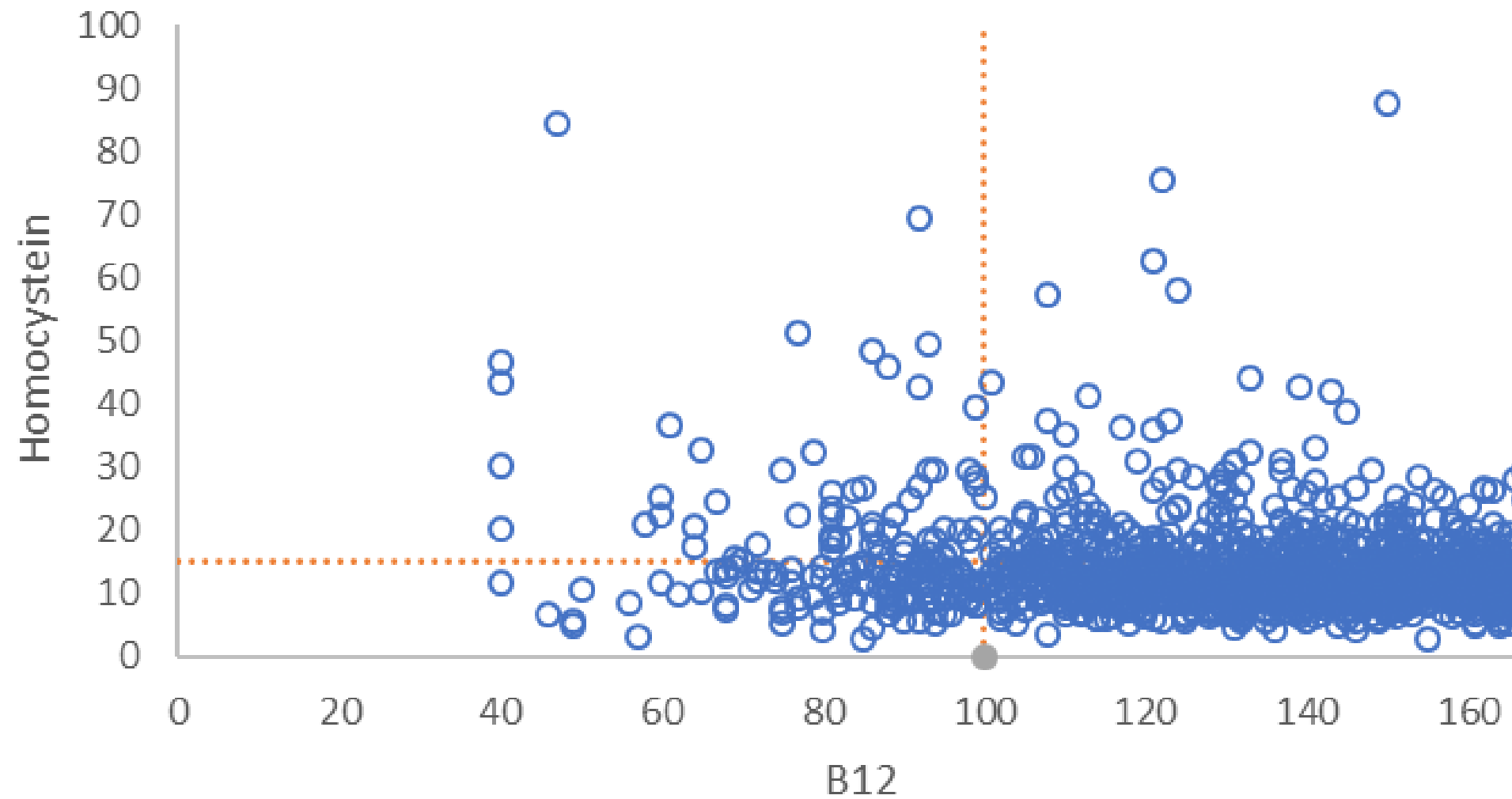
MMA beroende av B12



Homocystein i förhållande till B12



Homocystein i förhållande till B12



Så vad vill jag ha sagt med detta?

Att inget prov är bra?

Att man måste ta alla?

Problemet är att det inte finns någon golden standard för B12-brist. Definition av B12-brist varierar därmed.¹

Ofta används MMA som gold standard för B-Vitaminbrist, då får ju S-MMA perfekt sensitivitet definitionsmässigt.

1. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics ... , Ralph Carmel, The American journal of clinical nutrition, 2011

Men, det är en väldig skillnad mellan vitamin B12-brist med pernicioosa och ett lågt B12 som helt saknar kliniskt korrelat. Det senare är illa studerat!

Incidensen av B12-brist i en västerländsk befolkning varierar därmed mellan 1‰¹ och 26%² beroende av vilken definition som nyttjas.

1. Optimal management of pernicious anemia, Andres et al, Journal of Blood medicine, 2012
2. Vitamin B₁₂ deficiency, Green et al, Nature reviews, 2017.


Analys	Enhet	Ref. int.	
Blodstatus			
B-Hb	g/L	134-170	139
B-EPK	10e12/L	4.2-5.7	4.8
B-EVF	%	39-50	44
B-MCV	fL	82-98	91
B-MCH	pg	27-33	29
B-MCHC	g/L	320-360	317 *
B-TPK	10e9/L	145-350	268
B-LPK	10e9/L	3.5-8.8	4.7
B-RDW	%	<16	13
Anemi			
S-Ferritin	µg/L	15-250	23
S-B12	pmol/L		73 * 
S-Folat	nmol/L	>6.9	14
S-MMA	µmol/L	0.08-0.28	0.17

TABLE 1Performance characteristics of the criteria and biomarkers that define clinical and subclinical cobalamin deficiency (SCCD)¹

Criteria	Clinical deficiency	SCCD
Serum cobalamin <148 pmol/L	Sensitivity: 95–97% Specificity: not determined formally but probably <80%	Sensitivity: 38–39% (55–84% with higher cutoffs) ² Specificity: not determined (appears to decline with higher cutoffs) ² Positive predictive value: 58–78%
Elevated serum MMA or plasma total homocysteine ³	Sensitivity: >95% for either metabolite Specificity: not determined formally (MMA appears to be superior to homocysteine)	Sensitivity: not determinable because abnormality of one or both is required for SCCD diagnosis Specificity: not determinable because no gold standard exists for comparison (MMA appears to be superior to homocysteine)
Low serum holo-TC II	Sensitivity and specificity: presumably similar to those of cobalamin	Sensitivity and specificity: 2–6% higher than those of cobalamin
Macrocytosis or macrocytic anemia with megaloblastic changes such as neutrophil hypersegmentation ⁴	Present in 70–80% of cases; may be hard to recognize in mild cases Specificity of macrocytosis or macrocytic anemia without megaloblastic changes is low ⁵	SCCD, by definition, cannot display megaloblastic anemia, which indicates clinical deficiency Normocytic anemia is almost never attributable to cobalamin deficiency ⁵
Clinical signs of myelopathy, neuropathy, or cognitive dysfunction	Present less often than anemia, but data are imprecise (estimate: 50%) Findings are often stereotypic but are not specific for cobalamin deficiency	SCCD cannot be accompanied by clinical signs, which indicate clinical cobalamin deficiency ⁶

Conclusions

Currently, only a small minority of patients initiated on intramuscular vitamin B₁₂ supplementation derive any meaningful clinical benefit. Furthermore, current testing recommendations for vitamin B₁₂ deficiency are usually not followed. Up-front ordering of a diagnostic testing cascade is recommended to improve compliance; an example is presented with decision points chosen to improve specificity for clinically evident vitamin B₁₂ deficiency without loss of sensitivity. Ultimately, a better understanding of vitamin B₁₂ physiology is needed to develop and evaluate laboratory tests that more accurately reflect true intracellular vitamin B₁₂ status.

Key results

We found no evidence that homocysteine-lowering interventions, in the form of supplements of vitamins B6, B9 or B12 given alone or in combination, at any dosage compared with [placebo](#), or standard care, prevented heart attack or reduced death rates in participants at [risk of](#), or living with [cardiovascular disease](#). Homocysteine-lowering interventions combined with antihypertensive medication had uncertain effects on stroke, approximately 143 people would need to be treated for 5.4 years to prevent 1 stroke. Homocysteine-lowering interventions compared with [placebo](#) or any other comparison did not affect serious adverse events (cancer).

Nere till höger: Homocysteine-lowering interventions (B-complex vitamin therapy) for preventing cardiovascular events, Cochrane reviews, 2017

Nere till Vänster: Laboratory Evaluation for Vitamin B₁₂ Deficiency: The Case for Cascade Testing, Berg et al, Clinical Medicine & Research, 2013

Överst. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics ... , Ralph Carmel, The American journal of clinical nutrition, 2011

Sammanfattning proverna

Vitamin B12 har dålig sensitivitet och specificitet

S-MMA har bra sensitivitet men dålig specificitet

S-Homocystein har bra sensitivitet men dålig specificitet

Slutsats

Screenar ni efter lindrig brist med B12/Folat får ni många falskt positiva resultat. Det är högst tveksamt om det är vetenskapligt värde att behandla personer med lågt B12 utan symtom eller annan laboratoriepatologi.

S-MMA har bäst sensitivitet för egentlig brist men stiger redan även vid lätt nedsatt njurfunktion.

S-Homocystein stiger vid brist på båda vitaminerna men stiger även den vid nedsatt njurfunktion.

Misstänker ni en pernicioosa eller om patienten tillhör en identifierad riskgrupp för vitamin B12-brist, ta MMA, HCY och B12/Folat.

Om ni screenar mer diffusa symtom kan ni hitta riktlinjer som rekommenderar alla tre alternativen.

S-Folat

Låga S-Folat-värden speglar endast en kort tid av folatmetabolismen.
Men låga värden bör nog alltid behandlas.

Zinkbrist hur vanligt är detta i en normalpopulation och när är det av värde att ta S-Zink?

Zinkbrist hur vanligt är detta i en normalpopulation och när är det av värde att ta S-Zink?

Sannolikt är det mycket ovanligt med Zinkbrist i en svensk normalpopulation^{1, 2, 3}.

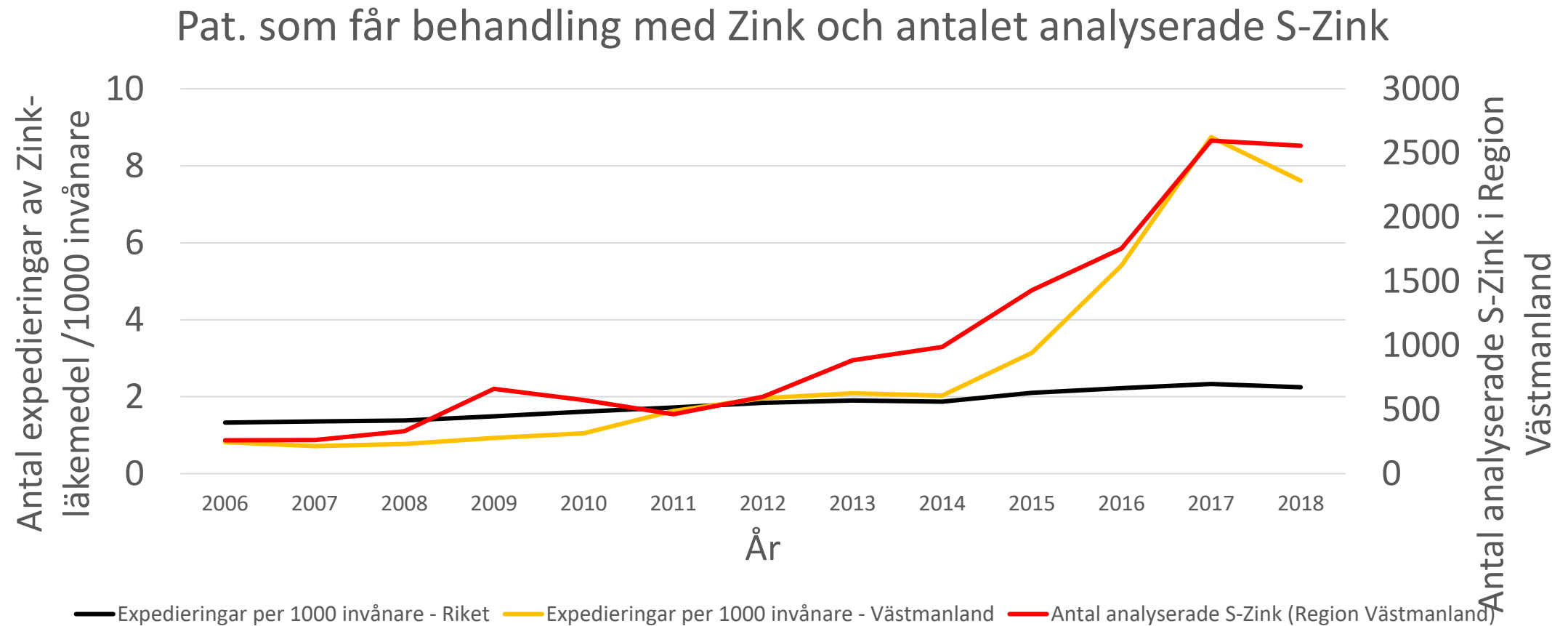
Risken ökar vid alkoholism, malabsorption, efter viktkorrektionskirurgi, vid brännskador samt vid behandling med tiaziddiuretika eller andra tvåvärda katjoner.

1. Nordic Nutrition Recommendations 2012

2. Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting, Zulficar et al, PLOS ONE, 2012

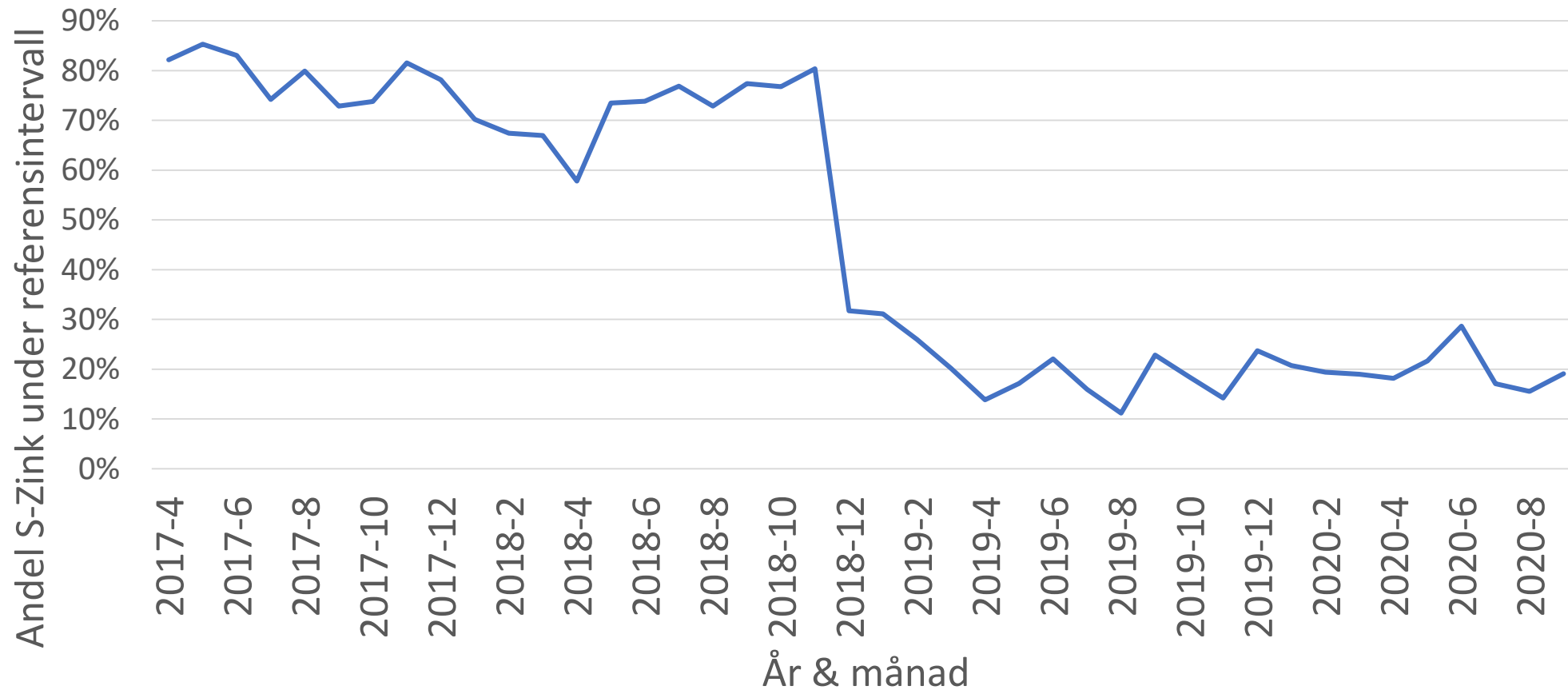
3. Iron and zinc in infancy: results from experimental trials in Sweden and Indonesia, Lind et al, British journal of nutrition, 2004

Så varför ser det då ut så här i Västmanland?



Och hur kan detta komma sig?

Andel S-Zink under referensintervall
(Laboratoriemedicin Västmanland)



S-Zink¹

Hoppar väldigt mycket från dag till dag.

Sjunker vid all inflammation samt även efter kort tids lågt intag.

Måste korrigeras för S-Albumin.

Representerar kropps-nivåerna av Zink väldigt dåligt.

Fungerar endast på populationsnivå, ej individnivå.

Kraftig variation mellan olika laboratoriemetoder.

1. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Zinc Review, King et al, Journal of nutrition, 2016

Zinkbrist hur vanligt är detta i en normalpopulation och när är det av värde att ta S-Zink?

Frågan låter sig inte besvaras vetenskapligt.

Sannolikt är zinkbrist exceptionellt ovanligt hos i övrigt friska som äter en varierad kost.

S-Zink som prov saknar vetenskapligt underlag på individnivå.

Skulle jag spekulera skulle jag säga att S-Zink inom primärvård kan ha ett värde hos personer med kraftigt alkoholöverkonsumtion, långvarig uttalad diarré och hos patienter med venösa bensår.

Men evidensen är minst sagt bristfällig.

Magnesiumbrist, hur vanligt är detta i en normalpopulation och när är det av värde att ta det?

Magnesiumbrist

Magnesiumintaget i Sverige är tillfredsställande och magnesiumbrist förekommer främst vid mag-tarmsjukdom. Serumnivåer av magnesium återspeglar **inte** symtom eller Mg-status, och är regelmässigt låga vid samtidig inflammation. Kramper som viker på Mg-tillskott antyder Mg-brist. Bättre mått på Mg-status är låg utsöndring i dygns-urin, där < 1 mmol/d indikerar brist. Substitution med Mg kan oftast ske per oralt med "Emgesan" 250 mg 1-4 st/d eller med "Magnesium 120 mg 2 x 4 st/d. Vid stora stomiförluster kan parenteralt tillskott ges; t ex "Addex 10 mmol 1-5 ggr/vecka i NaCl.

Varför är S-Magnesium ett dåligt prov i PV

<1 % av kroppens magnesium återfinns i plasma/serum.

Plasma/serumnivåerna av Magnesium är mycket hårt reglerade eftersom normala nivåer krävs för hjärtats retledningssystem.

dU-Magnesium är ett bättre mått på magnesiumdepåerna, men för att testet ska bli riktigt bra måste det upprepas tre dagar i rad och intravenöst magnesium ges under dag 2 (Thoréns test).

Hmm.

Antal Serum-Magnesium i primärvård sedan 2017-04-01

3970 st

Antal U-magnesium i primärvård sedan 2017-04-01

Dygnsurinsamlingar: 2 st

Stickprov: 2 st.

Sammanfattning Magnesium

Magnesiumbrist är ovanligt i Sverige.

S-Magnesium är ett akutprov vid hjärtrytmrubbning, vid IVA-vård, kramptillstånd etc.

Om man misstänker Magnesiumbrist till följd av alkoholism, malabsorption eller liknande, bör dygnsurinmängden magnesium mätas snarare än serumnivån.

D-Vitamin!

D-Vitamin!

Frågan löd:

Ska vi ta D-vitamin på alla trötta eller inte, vad finns det för evidens och vad säger egentligen provsvaret?

Låt mig börja med en motfråga!

Vad är referensintervallet för D-Vitamin (25OH)?

Låt mig börja med en motfråga!

Vad är referensintervallet för D-Vitamin (25OH)?

Skulle vi tillämpa ett referensintervall skulle "normal"-värdet vara ungefär:










26-82 nmol/L¹

1. Kombinerade data från friska frivilliga samt blodgivare i Region Västernorrland, Uppsala samt Västmanland.

Utförande enhet: Klinisk kemi

Visar 1500 av totalt 1596 svarsrapporter

Hämta r

Analys	Enhet	Ref. int.	2017-06-08 08:42	2017-04-25 10:57	2017-04-25 10:38	2015-06-03 13:48	2013-10-23 13:06
Hormoner							
S-Vitamin D, 25-hydr ^A	nmol/L		52  	60   +	58  	50 *  	76  +

Enskild Analys

Remissidentitet

G792397

LID

G792397

Analys

S-Vitamin D, 25-hydroxi

Ref. intervall

51-250

Resultat

50 *

Enhet

nmol/L

Beställare

Schönfeldt, Helen, Samordnare, 1B4Q

Provtagningsstid

2015-06-03 13:48

Utförande enhet

Klinisk kemi

Skapad

2015-06-03 14:28

Svarskommentar

Gruppkommentar

 Enskild analyskommentar

 Medicinsk information

Ny metod fr o m 2015-06-04 oförändrat referensintervall.

S-Vitamin D, 25-Hydroxi

Rekommenderade nivåer för vuxna:

<25 nmol/L = D-vitaminbrist

25-50 nmol/L = D-vitamininsufficiens

>50 nmol/L = Sufficiens

>250 nmol/L = Potentiell toxisk nivå

Vidimera

Skriv ut

Vi

Nordic Nutrition Recommendations 2012

<25 nmol/L D-Vitaminbrist
25-50 nmol/L Insufficiens
>50 nmol/L Sufficiens

**Institute of medicine
2012**

>30 nmol/L Sufficiens
För de flesta

**Nordic Nutrition
Recommendations 2012**

<25 nmol/L D-Vitaminbrist
25-50 nmol/L Insufficiens
>50 nmol/L Sufficiens

**American geriatric society
2013**

>75 nmol/L

Underlag till Nordic Nutrition Recommendations (NNR) 2012

References

1. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, and clinical application. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, editors. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 3 ed. New York: Raven Press, Ltd; 1995. p. 543–62.

2. Mattila P, Piironen V, Uusi-Rauva E, Koivisto P. Cholecalciferol and 25-Hydroxycholecalciferol Contents in Fish and Fish Products. *Journal of Food Composition and Analysis*. 1995;8(3):222–43.

3. Becker W, Brabencová D. Vitamin D content of selected foods in Sweden. 4th International Food Data Conference; 24–26 August; Bratislava 2001.

4. Ovesen L, Bretz C, Jakobsen J. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann Nutr Metab*. 2003;47(3–4):107–13.

5. Cashman KD, Seamans KM, Lucy AJ, Stocklin E, Weber P, Kieley M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jun;95(6):1350–6.

6. Amcoff E, Edberg A, Enghardt Barbieri H, Riksmaten vuxna 2010–11. Lixsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Resultat från matvaneeundersökningen utförd 2010–11 (Food and nutrient intake in Sweden 2010–11. (In Swedish, summary, figures and tables in English)) Uppsala: Lixsmedelsverket 2012.

7. Heikkinen A, Kosonen M, Tapanainen H. The National FINDIET 2012 Survey. (In Finnish, summary, figures and tables in English) Helsinki: National Institute for Health and Welfare 2013 Report No.: 16/2013.

8. Pedersen AN, Fagt S, Velsing Groth M. Danskeskes kostvaner 2003–2008. Hovedresultater (Dietary habits of Danes 2003–2008. Main results): DTU Fødevarerinstitutionen 2010.

9. Thorgeirsdóttir H, Valgeirsdóttir H, Gunnarsdóttir I. National dietary survey of the Icelandic nutrition council 2010–2011. Main findings: Directorate of Health, Icelandic Food and Veterinary Authority and Unit for Nutrition Research, University of Iceland 2011.

10. Totland TH, Kjerpeseth Melnes B, Lundberg-Hallén N. En landsomfattende kosthelsesundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18–70 år 2010–11. Oslo: Helsedirektoratet 2012 Report No.: 06/2000.

11. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potential novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2009 Jun;89(6):1997S–2008S.

12. Carter GD. 25-Hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy. *Clin Chem*. 2009 Jul;55(7):1300–2.

13. Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem*. 2004 Nov;50(11):2195–7.

14. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lambert-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids*. 2010 Jul;75(7):477–88.

15. de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lambert-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr*. 2010 Aug;104(4):612–9.

16. Yetley EA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Phinney KW, Lacher DA, Christakos S, et al. NHANES monitoring of serum 25-hydroxyvitamin D: a roundtable summary. *J Nutr*. 2010 Nov;140(11):2030S–45S.

17. Baecher S, Leinenbach A, Wright JA, Pongratz S, Kobold U, Thiele R. Simultaneous quantification of four vitamin D metabolites in human serum using high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in vitamin D profiling. *Clin Biochem*. 2012 Nov;45(16–17):1491–6.

18. Stepanak H, Thiengpim LUM. Measurement uncertainty for the analysis of serum 25-hydroxyvitamin D. *Osteoporos Int*. 2010 Jun;21(6):1053; author reply 5–6.

19. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thiengpim LM, Coates PM. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012 Apr;243:32–40.

20. In Sweden. *Br J Nutr*. 2013 Sep 14;110(5):856–64.

21. Milman N, Hvas AM, Bergholt I. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum: A longitudinal study in 141 Danish women. *J Perinat Med*. 2011 Jan;40(1):57–61.

22. Prasad M, Lumia M, Erkkola M, Tapanainen H, Kronberg-Kippila C, Tuokola J, et al. Diet composition of pregnant Finnish women: changes over time and across seasons. *Public Health Nutr*. 2010 Jun;13(6A):939–46.

23. Ross AC, Taylor CL, Yaktynio AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Values for Calcium and Vitamin D*. National Academic Press; 2010.

24. Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochem Photobiol*. 2006 Nov-Dec;82(6):1697–703.

25. Datta P, Bough MK, Olsen P, Erksen P, Schmedes AV, Grage MM, et al. Increase in serum 25-hydroxyvitamin D3 in humans after solar exposure under natural conditions compared to artificial UVB exposure of hands and face. *Photochem Photobiol Sci*. 2012 Dec;11(2):1817–24.

26. Andersen R, Bretz C, Jakobsen J, Mølbjerg H, Molgaard C, Skjagard ET, et al. Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescents: gender and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Mar;67(3):270–4.

27. van den Berg H. Bioavailability of vitamin D. *Nur J Clin Nutr*. 1997 Jun;51 Suppl 1:S76–9.

28. Reboul E, Goncalves A, Comera C, Bött R, Ewrick M, Landier JF, et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res*. 2011 May;55(5):691–702.

29. Lambert-Allardt C, Brustad M, Meyer HE, Steingrimsdottir L. Vitamin D a systematic literature – review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. *Food & Nutrition Research*; Vol 57 (2013) and Supplements. 2013.

30. Canney A, Horsley T, O'Donnell S, Weller H, Pull L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Aug;158(1):1–235.

31. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kieley M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *The Journal of nutrition*. 2012 Jun;142(6):1102–8.

32. Cashman KD, Fitzgerald DJ, Kieley M, Seamans KM. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake-serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. *Br J Nutr*. 2011 Dec;106(11):1638–48.

33. Cashman KD, Hill TR, Lucy AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldrew S, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec;88(6):1555–42.

34. Ala-Houhala M, Koskinen T, Koskinen M, Visakorpi JK. Double blind study on the need for vitamin D supplementation in prepubertal children. *Acta Paediatr Scand*. 1988 Jan;77(1):89–93.

35. Barnes MS, Robson PJ, Bonham MP, Strain JL, Wallace JM. Effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and bone turnover markers in young adults. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Jun;60(6):727–33.

36. Viljakainen HT, Väisänen M, Kemi V, Rikkinen T, Kroger H, Latinen EK, et al. Wintertime vitamin D supplementation inhibits seasonal variation of calcitropic hormones and maintains bone turnover in healthy men. *J Bone Miner Res*. 2009 Feb;24(2):46–52.

37. Cashman KD, Fitzgerald DJ, Viljakainen HT, Jakobsen J, Michaelsen KF, Lambert-Allardt C, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. *The American journal of clinical nutrition*. 2011 Mar;93(3):549–55.

38. Autier P, Gandini S, Muller P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2606–13.

39. Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Aug;54(8):1055–61.

40. Macdonald HM, Manolagas SC, Bar RJ, Black AJ, Fraser WD, Reid DM. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. *Bone*. 2008 May;42(5):996–1003.

41. Bretz C, Vestergaard P, Kothoff N, Gram J, Hermann AP, Sorensen OH. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr*. 2001 Aug;86 Suppl 1:597–103.

42. Davies PS, Bates CJ, Cole TJ, Prentice A, Clarke PC, Vitamin D: in preschool children in Great Britain. *Eur J Clin Nutr*. 1999 Mar;53: Clements KR, Davies M, Fraser DR, Lamb CA, Mawer EB, Adam is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci (Lond)*. 1981;71(1):133–44.

43. Michalson K, Baron JA, Seeman G, Goldberg R, Byberg L, Sundstrom J, et al. Vitamin D and fractures in older men: a community-based prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*. 2011 Dec;94(6):1471–8.

44. Eaton CB, Young A, Allison MA, Robinson J, Martin UV, Kuller LH, et al. Pro D concentrations with low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the WHI AM I Clin Nutr. 2011 Dec;94(6):1471–8.

45. Staudel M, D'Adamo C, Alley DE, Miller RG, Hicks GE, Milaneschi Y, et al. S transitions between frailty states, and mortality in older adults: the Invecchiare Geriatric Study. 2012 Feb;60(2):256–64.

46. Drung D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwach P, Heegaard AM, Lind B, A: all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice. *Metab*. 2012 Aug;57(8):2644–52.

47. Ala-Houhala M, Sova R, Pelkonen A, Johansson C, Ståhlberg M-R. Hakeine tulenimen – esiintyvyyttä, diagnostiikka ja hoito (Rickets återkomst – förekomst och diagnos). 1995;11:337–44.

48. Brunner L, Lindemann R. Rickets in children in Norway – an epidemic of authentic? *Tidsskr Nor Lægeforen*. 1999 Apr 10;119(9):1328–9.

49. Westhal O. (InsufficientAD-profilaxis may result in rickets). *Läkarsällskapet i Norge*. 2007;4(4):C000614.

50. Thomsen MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch J. *Medical inpatients*. *N Engl J Med*. 1998 Mar 19;338(12):777–83.

51. Nes M, Sem SW, Rousseau B, Bjørnboe GE, Engedal K, Trygg K, et al. Di status of old people with dementia living at home in Oslo. *Eur J Clin Nutr*

established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2010 Oct 6.

78. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011 Dec;59(12):2291–300.

79. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun;85(6):1586–91.

80. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):469.

81. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Amdt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul 13;23(11):23–15.

82. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research 2007.

83. Vitamin D and cancer – a report of the IARC Working Group on Vitamin D. International Agency for Research on Cancer 2008.

84. Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 May;20(5):1003–16.

85. Ptasas AG, Chung M, Trkalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Annals of internal medicine*. 2010 Mar 2;152(3):307–14.

86. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009 Oct;27(10):1948–54.

87. Wu SH, Shi C, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood Aug;103(8):729–37.

88. Grandi NC, Breitting LP, Brenner H. D and cardiovascular diseases: analysis of prospective studies. *Prev Med*. 2010 Sep;51(3):412–228.

89. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Maroudis A, Stranges S, Kandala NB, et al. Cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2011 Mar;77(3):207–18.

90. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and prevention of cardiovascular events. *Annals of internal medicine*. 2010 M Wang L, Song Y, Manson JE, Song Y, Sesso HD, Michaelson K, et al. Circulati risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ 2012 Nov;126(22):2655–72.*

91. Zepitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2011 Aug;95(8):815–20.

92. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC. Vitamin D supplement subcategory of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECO Aug; 2009 Sep;38(5):606–9.

93. De Regil JM, Palacios C, Ansary A, Kuller R, Pena-Rozas JP. Vitamin D in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008873.

94. Lerch C, Meissner T. Interventions for the prevention of nutritional rickets Database Syst Rev. 2007;(4):CD006164.

95. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch J. *Medical inpatients*. *N Engl J Med*. 1998 Mar 19;338(12):777–83.

96. Nes M, Sem SW, Rousseau B, Bjørnboe GE, Engedal K, Trygg K, et al. Di status of old people with dementia living at home in Oslo. *Eur J Clin Nutr*

97. Malabaan A, Veroniki IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998 Mar 14;351(9105):805–6.

98. Grandi NC, Breitting LP, Brenner H. D and cardiovascular diseases: analysis of prospective studies. *Prev Med*. 2010 Sep;51(3):412–228.

99. Saito AI, Waters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Mar;93(3):E456–46.

100. Soodman CC, Mollus H, Goldberg R, Byberg L, Berglund L, Wernthol L, et al. Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *PLoS One*. 2010;5(10):e11555.

101. Schorker B, Ball D, Gellert C, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2013 Mar;12(2):708–18.

102. Markedal T. Effect of season and vitamin D supplementation on plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in Norwegian infants. *Acta Paediatr Scand*. 1983 Nov;72(6):817–21.

103. Olauson A-S, Wagner KH, Thorsdottir I, Elmadafa I. Fat-soluble vitamins in the maternal diet: influence of low level of supplementation and impact of the maternal diet on human milk composition. *Ann Nutr Metab*. 2001;45(6):265–72.

104. Ala-Houhala M. 25-Hydroxyvitamin D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985 Apr;4(2):220–6.

105. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi J. Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch Dis Child*. 1986 Dec;61(12):1159–63.

106. Meier C, Witzge HW, Wittke L, Lemmer B, Siebel M. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1221–30.

107. Toss C, Almqvist S, Larsson L, Zetterqvist H. Vitamin D deficiency in welfare institutions for the aged. *Acta Med Scand*. 1980;209(1):2187–9.

108. Lambert-Allardt C. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and other variables related to calcium and phosphorus metabolism in the elderly. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984 Jan;105(1):139–44.

109. Sem SW, Sjøen RL, Trygg K, Pedersen JJ. Vitamin D status of two groups of elderly in Oslo: living in old people's homes and living in own homes. *Compr Gerontol A*. 1987 Sep;1(3):126–30.

110. Lambert-Allardt C, Viljakainen H, and a working group. Follow-up study on the vitamin D status in the Finnish population 2002 and 2004. Helsinki, Finland: Ministry of Social Affairs and Health 2006.

111. Mellin A, Wilkén J, Ringertz H, Saar M. Seasonal variations in serum levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone but not detectable change in femoral neck bone density in an older population with regular outdoor exposure. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Sep;49(9):1190–6.

112. Register J, Fredrick I, Denoy R, Dewe W, Taquet AN, Albert A, et al. Parathyroid hormone plasma concentrations in response to low 25-OH vitamin D circulating levels increases with age in elderly women. *Osteoporos Int*. 1998;8(4):390–2.

113. Vieth R, Lada E, Walsh PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(1):185–91.

114. Maggà D, Cherubini A, Laurenti F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, et al. 25(OH)D Serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Nov;60(11):1414–9.

115. Lofman O. (Osteoporosis practice epidemiology). *Läkarsällskapet i Norge*. 2006 Oct 4–10;103(40):2956–8.

116. Omsland TK, Holvik K, Meyer HE, Center JR, Emaus N, Tell GS, et al. Hip fractures in Norway 1999–2008: time trends in total incidence and second hip fracture rates: a NOREPOS study. *Eur J Epidemiol*. 2012 Oct;27(10):807–14.

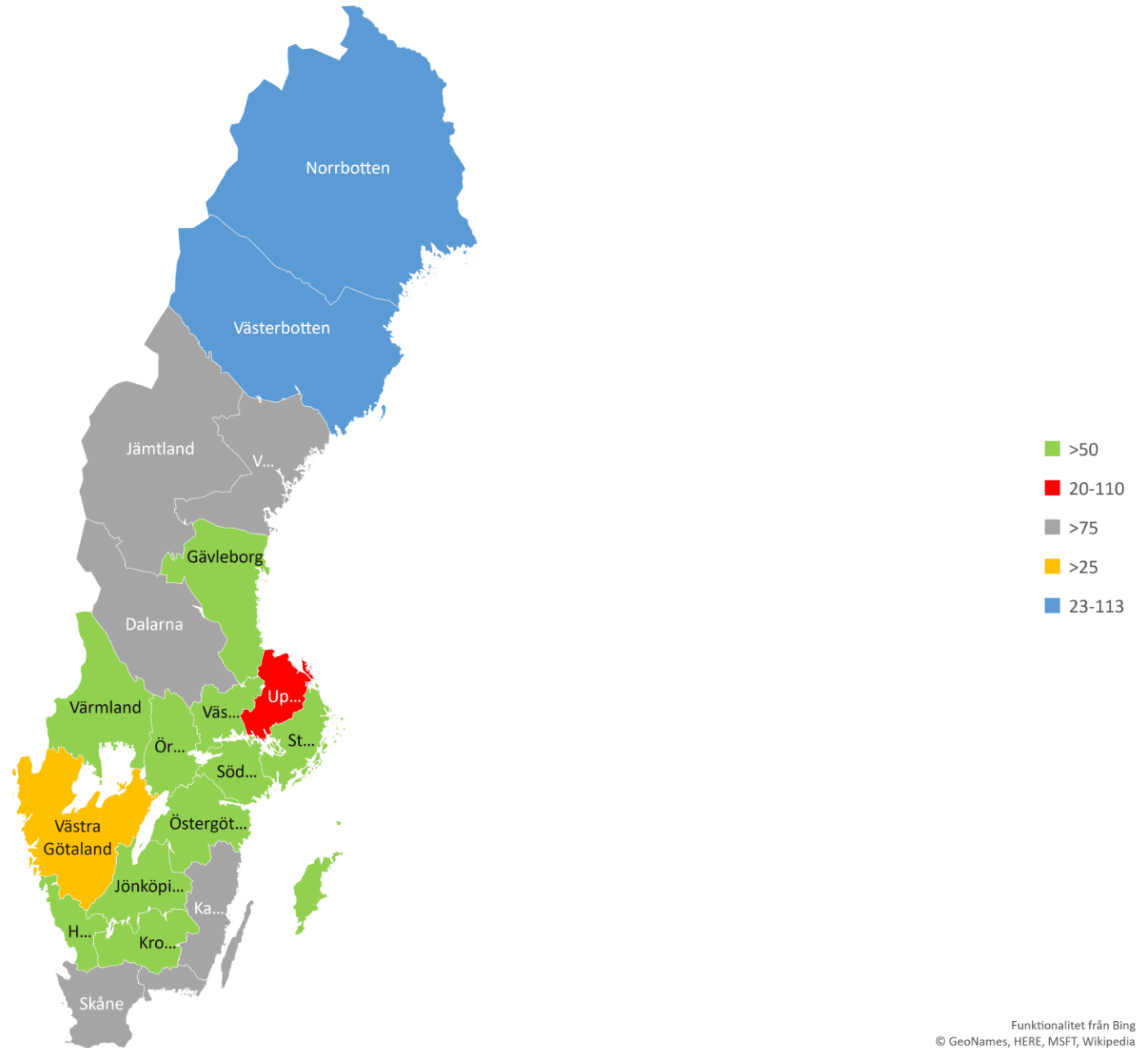
117. Kuitonen N, Niemi S, Parkkinen J, Siivonen H, Palonen M, Kannus P. Continuous decline in incidence of hip fracture nationwide statistics from Finland between 1970 and 2010. *Osteoporos Int*. 2013 May;24(5):1599–603.

APPENDIX: VITAMIN D INTAKE AND SERUM 25(OH)D – RESULTS FROM SUPPLY

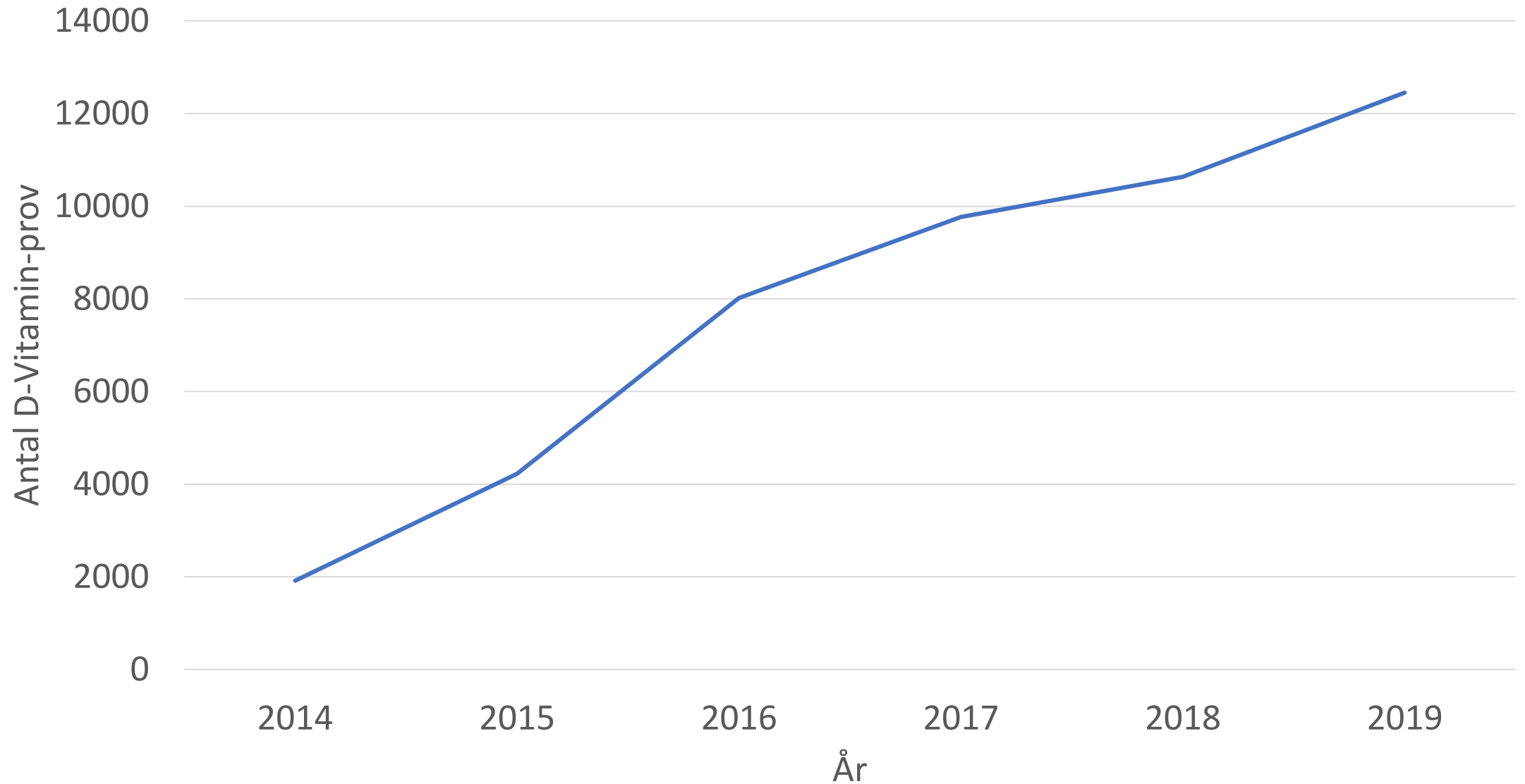
APPENDIX: VITAMIN D INTAKE AND SERUM 25(OH)D – RESULT

APPENDIX: VITAMIN D INTAKE AND SERUM 25(OH)D – RESULTS FROM SUPPLEMENT STUDIES

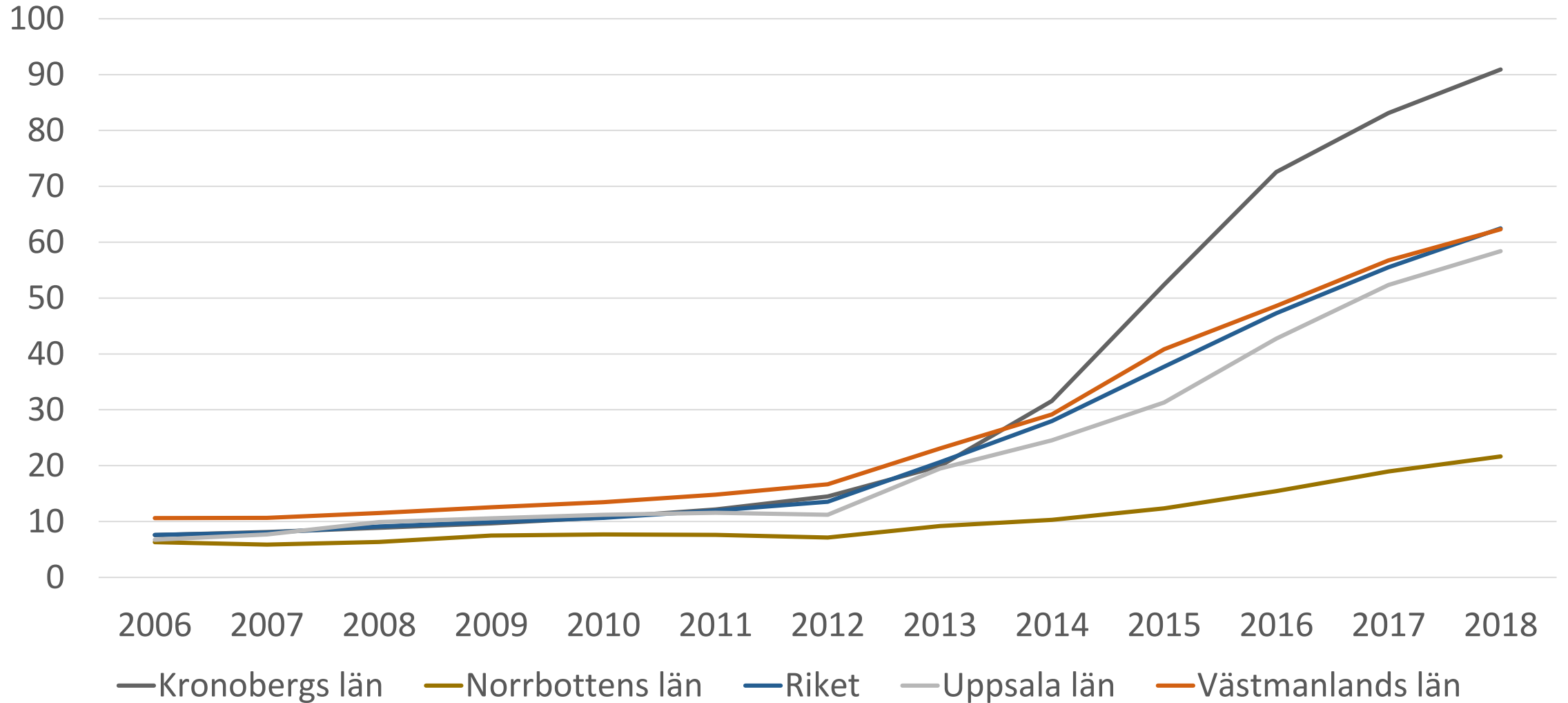
Svenska sjukhuslaboratorier angivna rekommenderade lägsta nivå för D-Vitamin (25-OH)



Antal D-Vitamin-prov per år



Förskrivning av Vitamin D och analoger (expedieringar/1000 inv)



Etiology and Pathophysiology

Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis

M. Pereira-Santos^{1,2}, P. R. F. Costa², A. M. O. Assis^{1,2}, C. A. S. T. Santos³ and D. B. Santos⁴

¹Instituto de Saúde Coletiva, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil; ²School of Nutrition, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil; ³Department of Exact Sciences, State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brazil; ⁴Center for Health Sciences, Federal University of Recôncavo of Bahia, Santo Antonio de Jesus, Bahia, Brazil

Received 5 August 2014; revised 23 October 2014; accepted 24 October 2014

Address for correspondence: Marcos Pereira-Santos, Escola de Nutrição, Núcleo de Epidemiologia e Nutrição, Universidade Federal da Bahia, Rua Araújo Pinho, 32, Canela, Salvador-BA CEP-40110-150, Brazil. E-mail: pereira-santosm@bol.com.br

Summary

Over the past decade, there have been an increasing number of studies on the association between vitamin D deficiency and anthropometric state. However, we did not identify any meta-analysis of vitamin D deficiency in different a obesity and vitamin D deficiency up to April 2014 in PubMed. We performed a meta-analysis of the summary measurements identified, 23 met the inclusion criteria. The mean BMI was 35% higher in obese individuals (95% CI: 1.21–1.50) and 95% CI: 1.14–1.34). The deficiency was more elevated in individuals associated with obesity in deficiency and the Human

Keywords: 25-hydroxy vitamin D

obesity reviews (2015) 1

Clinician's Guide to Preventi

F. Cosman • S. J. de Beur • M. S. LeBoff • E. M. Lewinsohn • B. Tanner • S. Randall • R. Lindsay

Received: 12 June 2014 / Accepted: 24 June 2014 / Published online: 12 July 2014
© The Author(s) 2014. This article is published with open access

Author Manuscript

Author Manuscript

Author Manuscript

Author Manuscript



Author manuscript
N Engl J Med. Author manuscript; available in
PubMed Central as of January 03, 2019. doi:10.1056

Vitamin D Supplements and Preventic
Cardiovascular Disease

JoAnn E. Manson, MD, DrPH,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA,
Department of Epidemiology

Nancy R. Cook, ScD,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA,
Department of Epidemiology

I-Min Lee, MBBS, ScD,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA,
Department of Epidemiology

William Christen, ScD,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Shari S. Bassuk, ScD,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Samia Mora, MD, MHS,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Heike Gibson, PhD,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

David Gordon, MAT,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Trisha Copeland, MS, RD,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Denise D'Agostino, BS,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Georgina Friedenberg, MPH,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Claire Ridge, MPH,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

*The VITAL investigator group is listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.
Corresponding Author: JoAnn E. Manson, MD, DrPH, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 900 Commonwealth Avenue, 3rd Fl, Boston, MA, phone: 617-378-0871, fax: 617-371-3843, jmanson@rics.bwh.harvard.edu
Conflict of Interest Disclosures: All authors completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest.
VITAL is registered at clinicaltrials.gov (NCT01169259). The VITAL website is www.vitalstudy.org.

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplements and Prevention
of Cancer and Cardiovascular Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D., William Christen, Sc.D., Shari S. Bassuk, Sc.D., Samia Mora, M.D., M.H.S., Heike Gibson, Ph.D., David Gordon, M.A.T., Trisha Copeland, M.S., R.D., Denise D'Agostino, B.S., Georgina Friedenberg, M.P.H., Claire Ridge, M.P.H., Vadim Bubes, Ph.D., Edward L. Giovannucci, M.D., Sc.D., Walter C. Willett, M.D., Dr.P.H., and Julie E. Buring, Sc.D., for the VITAL Research Group*

Original Investigation

August 4, 2020

Effect of Long-term Vitamin D₃ Supplementation vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores

A Randomized Clinical Trial

Olivia I. Okereke, MD, SM^{1,2,3}; Charles F. Reynolds III, MD⁴; David Mischoulon, MD, PhD¹; et al

» Author Affiliations

JAMA. 2020;324(5):471-480. doi:10.1001/jama.2020.10224



Cochrane Database of Systematic Reviews

Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review)

Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, John JC, Peña-Rosas JP

Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, John JC, Peña-Rosas JP. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 10. Art. No.: CD013446. DOI: 10.1002/14651858.CD013446.

www.cochranelibrary.com

Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review)
Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

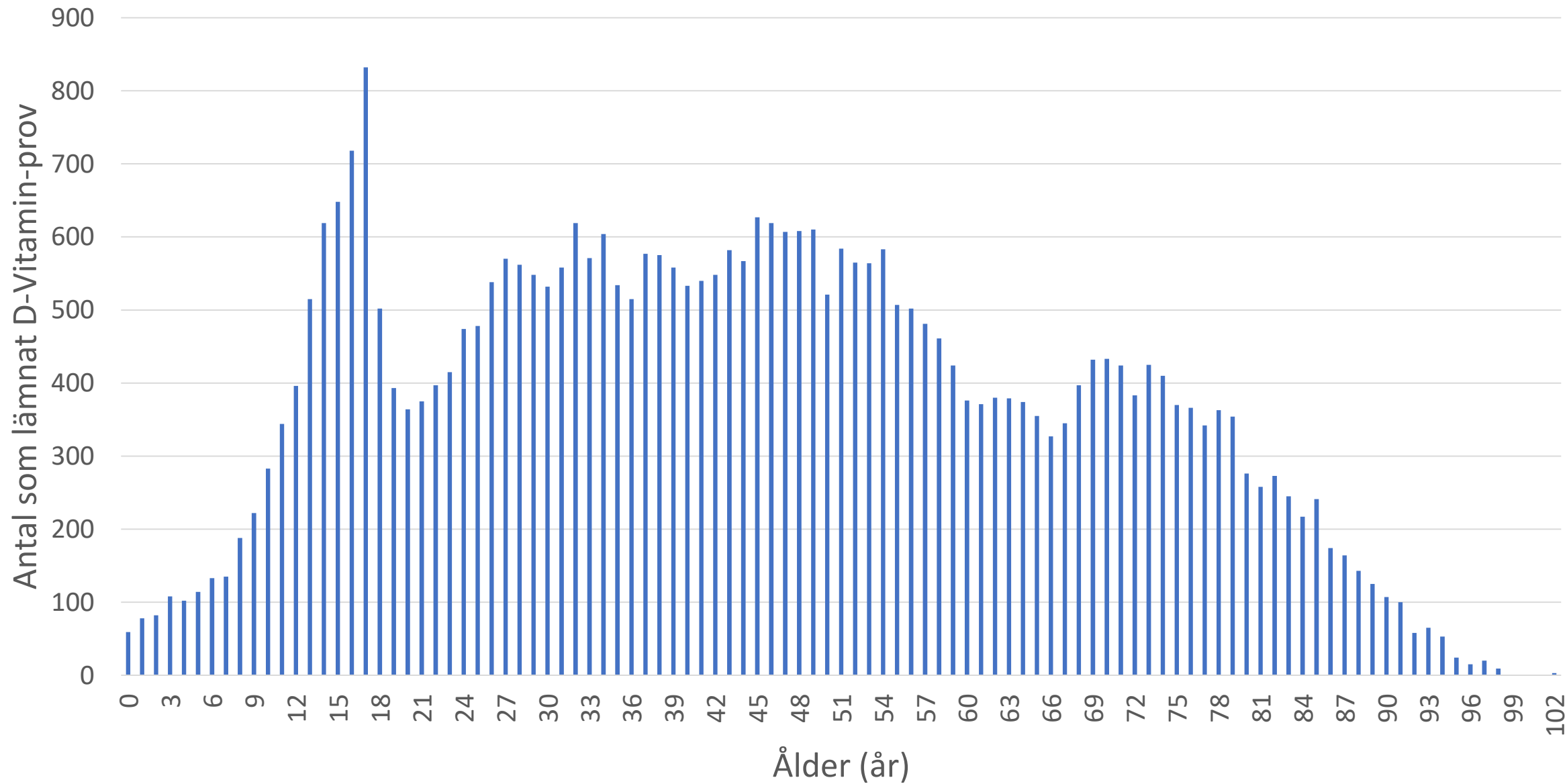
Sammanfattning av moderna studier:

D-Vitamin har oftast liten eller ingen effekt på det undersökta utfallsmåttet.

I de fall en effekt kan ses är det oftast hos äldre kvinnor med konstaterad D-Vitamin-brist när Calcium ges samtidigt.

Så, kontrolleras D-Vitamin huvudsakligen på äldre kvinnor?

Åldersfördelning av de som lämnat prov för D-Vitamin sedan 2017-04-01



Evidensen?

From: Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Annals of Internal Medicine. 2015; 162(2):133-140. doi:10.7326/M14-2450

Annals of Internal Medicine



Population	Community-dwelling, nonpregnant, asymptomatic adults aged ≥ 18 y
Recommendation	No recommendation. Grade: I statement (insufficient evidence)
Risk Assessment	Persons with low vitamin D intake, decreased vitamin D absorption, and little or no sun exposure (for example, due to the winter season, high latitude, or physical sun avoidance) may be at increased risk for vitamin D deficiency. Obesity and darker skin pigmentation may be associated with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D], but it is not clear whether low levels in these populations reflect vitamin D deficiency or are associated with adverse clinical outcomes.
Screening Tests	Numerous testing methods to measure serum 25-(OH)D are available. However, their accuracy is difficult to determine because of the lack of studies that use an internationally recognized reference standard and the lack of consensus on the laboratory values that define vitamin D deficiency.
Treatment and Interventions	Oral vitamin D is the most common treatment for vitamin D deficiency; available forms include vitamin D ₃ (cholecalciferol) and vitamin D ₂ (ergocalciferol). Other treatment options include increasing dietary vitamin D intake or sun exposure, although sun exposure is not generally recommended because it can increase the risk for skin cancer.
Balance of Benefits and Harms	The current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening for vitamin D deficiency in asymptomatic adults.
Other Relevant USPSTF Recommendations	The USPSTF has recommendations on the use of vitamin D supplementation for the prevention of falls and fractures and vitamin supplementation for the prevention of cardiovascular disease or cancer. These recommendations are available on the USPSTF Web site (www.uspreventiveservicestaskforce.org).

For a summary of the evidence systematically reviewed in making this recommendation, the full recommendation statement, and supporting documents, please go to www.uspreventiveservicestaskforce.org.

Figure Legend:

NHS - 2020

Serum concentrations of 25(OH)D and health

Although 25(OH)D functions as a biomarker of exposure, the extent to which 25(OH)D levels also serve as a biomarker of effect on the body (i.e., relating to health status or outcomes) is not clear.

Vitamin D Deficiency

Screening for vitamin D status is becoming a more common part of the routine laboratory bloodwork ordered by primary-care physicians, irrespective of any indications for this practice. No studies have examined whether such screening for vitamin D deficiency results in improved health outcomes

Internetmedicin



UTREDNING

• Labb

- S-25(OH)D (lågt)
- S-kalcium, joniserat kalcium
- PTH (ofta högt om skelettpåverkan eller samtidig hypokalcemi)
- S-kreatinin (högt vid kronisk njursvikt, som kan vara en bakomliggande orsak)

- S-1,25(OH)₂D tas enbart vid speciella utredningar, som t ex vid VDR-defekt, vitamin D-intoxikation och uttalad D-vitaminbrist. S-1,25(OH)₂D är välreglerad med PTH, har tusen gånger lägre koncentration i serum jämfört med 25(OH)D, har kort halveringstid (~4-6 timmar) och därför är mätning av S-1,25(OH)₂D enbart indicerad vid ovan nämnda tillstånd. S-1,25(OH)₂D är lågt vid vitamin D intoxikation och vid uttalad D-vitaminbrist.

- ALP är ofta förhöjt vid skelettpåverkan.

- Vidare utredning beroende på misstänkt grundorsak, t ex malabsorption, lever- och njurfunktion
- Bontäthetsmätning (DXA) vid misstanke om osteomalaci och osteoporos
- Röntgenundersökning vid rakit

Allmänheten skall inte screenas för D-vitaminbrist utan provtagning och utredning är riktad mot de som tillhör någon riskgrupp eller där man har misstanke om D-vitaminbrist.

D-Vitamin!

Frågan löd:

Ska vi ta D-vitamin på alla trötta eller inte, vad finns det för evidens och vad säger egentligen provsvaret?

Som ni märker krånglar jag mig runt frågan.

Anledningen är att det publicerade massan text är oöversiktlig. Tunga institut avråder från screening men rekommenderar provtagning hos patienter som tillhör riskgrupp eller har symtom. Riskgrupperna är ganska tydligt definierade, vad som utgör symtom är det inte!

Riskgrupper

Mörkhyade

Överviktiga

Instutionaliserade

De med låg solexponering

Osteoporotiker

Patienter med malabsorption

Symtom (från internetmedicin)

Benuppmjukning, osteomalaci med skelettvärk

Muskelsvaghet, muskelömheter och proximal myopati

Frakturer

Diffusa smärttillstånd

Gångsvårigheter

Parestesier, kramp

Koncentrationssvårigheter, nedstämdhet och irritabilitet

Symtom (från internetmedicin)

Benuppmjukning, osteomalaci med skelettvärk !!!

Muskelsvaghet, muskelömheter och proximal myopati !

Frakturer !

Diffusa smärttillstånd !?

Gångsvårigheter !?

Parestesier, kramp !?

Koncentrationssvårigheter, nedstämdhet och irritabilitet !??

Symtom (från uptodate)

Osteomalaci med sekundär myopati och gångsvårigheter

Sen har de en sida med extraskelettala effekter som är bra men svåröverskådlig

(https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health?search=vitamin+d+deficiency&topicRef=2022&source=see_link)

Budskap

Vilken D-Vitamin-nivå som är förenlig med god hälsa varierar kraftigt mellan individer. För de flesta räcker >30 nmol/L medan för vissa krävs >50 nmol/L eller >75 nmol/L beroende på vem man lyssnar på.

Sammanfattning

Ska vi ta D-vitamin på alla trötta eller inte, vad finns det för evidens och vad säger egentligen provsvaret?

Jag tror inte det. Men vad man än gör med D-Vitamin kan man hitta en källa som stödjer en.

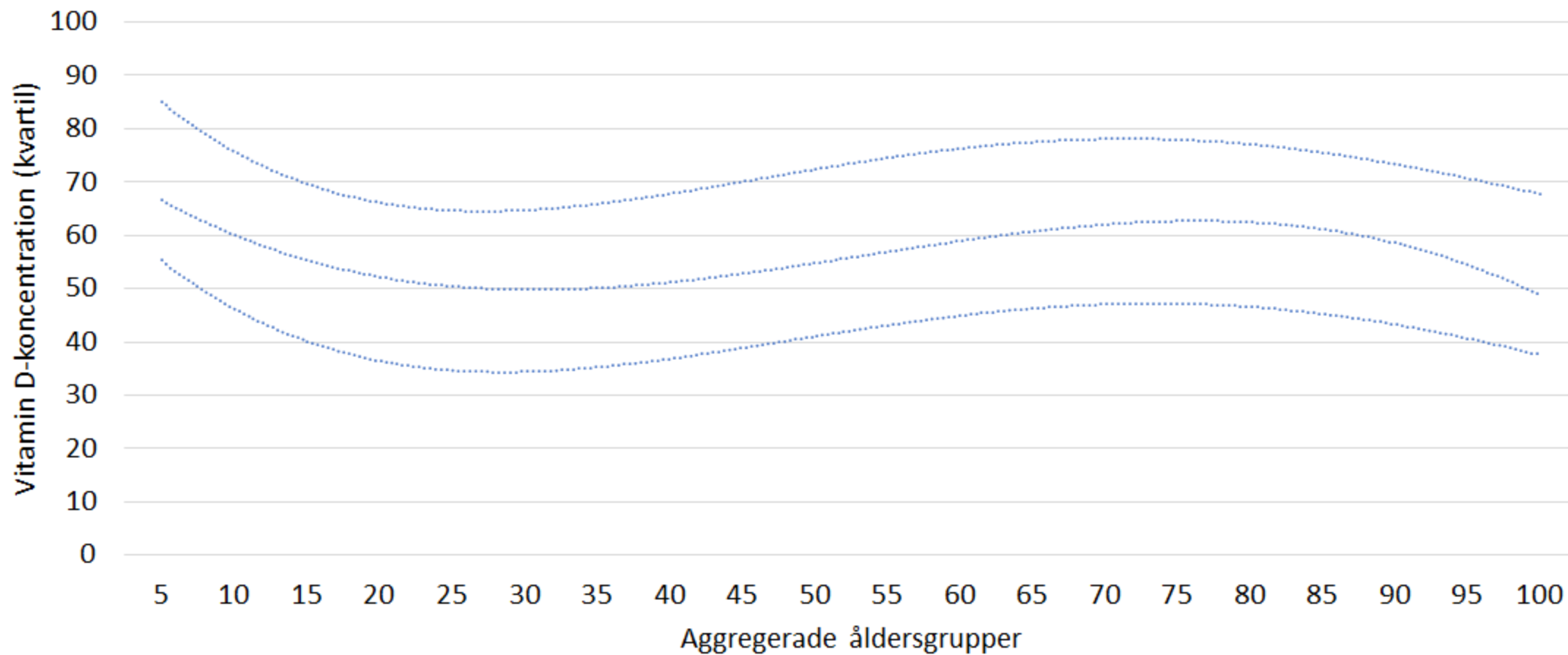
Om ni tar D-Vitamin kommer det vara lågt i förhållande till aktuella rekommendationer (<50 nmol/L) i ca 40% av fallen oavsett om ni tar det på subjektivt friska laboratoriemedarbetare eller patienter i primärvård.

Många guidelines tycker att behandling ska ges utan föregående mätning hos riskgrupper.

OBS: EJ VETENSKAP, ENDAST OBSERVATION!

Vitamin D beroende av ålder

Aggregerade data UAS V-rås 2017-2019



OBS: EJ VETENSKAP, ENDAST OBSERVATION!

Frågor?

Många tack för att jag fick komma!

