

Vitamine D status bij probleemgeoriënteerde aanvraagcode 'Vage klachten': een pilot studie

I.C.A. MUNNIX, W.P. OOSTERHUIS en H.A. KLEINVELD

Vitamine D gebrek staat steeds meer in de belangstelling. De fysiologisch belangrijkste metaboliëten van vitamine D zijn 25-hydroxyvitamine D (calcidiol; 25(OH)D, de status parameter) en 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol; 1,25(OH)₂D, het hormoon). De functie van 1,25(OH)₂D binnen de calciumstofwisseling en het botmetabolisme is al decennia bekend (1). Minder bekend zijn de vele niet met het skelet verband houdende functies van vitamine D, zoals vitamine D's betrokkenheid in groei en ontwikkeling (2). De belangrijkste bron van vitamine D komt voort uit de aanmaak van cholecalciferol (vitamine D₃) in de huid onder invloed van UV-B. Daarnaast wordt vitamine D in beperkte mate uit de voeding gehaald, waarbij vette vis of met vitamine D verrijkte margarine of zuivelproducten belangrijke bronnen zijn. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat volwassenen vaak - meestal niet onderkend - een verlaagde vitamine D status hebben (1). Bij vitamine D gebrek wordt vooral gedacht aan rachitis bij kinderen en osteomalacie en osteoporose bij volwassenen. Veel minder bekend zijn de spierklachten en spierzwakte en het verhoogde risico op vallen en daardoor botbreuken bij bejaarden. Verder zijn er sterke aanwijzingen voor een relatie met infectieziektes, auto-immuunziekten en bepaalde vormen van kanker (3). Wanneer is er sprake van een vitamine D tekort? Een waarde beneden de 20 nmol/l wordt alom als deficiënt beschouwd. In Nederland wordt door de Gezondheidsraad een streefwaarde van minimaal 30 of 50 nmol/l geadviseerd, afhankelijk van leeftijd en geslacht (5). Voor een optimale spierfunctie is minimaal circa 50 nmol/l 25(OH)D nodig. In ons laboratorium hanteren we een streefwaarde van 50 nmol/l ongeacht leeftijd en geslacht, conform het nieuwe US rapport van het Institute of Medicine (6). Voor een optimale botopbouw wordt gepleit voor een onderste grens van 50-75 nmol/l. Voor de preventie van auto-immuunziekte en colonkanker worden zelfs waarden van 80 à 120 nmol/l geadviseerd (4). Een tekort aan vitamine D kan leiden tot spierzwakte en spierpijn, waardoor de patiënt zich bij de huisarts presenteert met vage klachten en moeheid. Op basis hiervan is in overleg met de regionale huisartsenvereniging besloten op proef de 25(OH)D bepaling op te nemen in het probleemgeoriënteerde aanvraagpakket

'Vage klachten'. Dit beleid is na een jaar geëvalueerd. Het uiteindelijke doel van deze studie is om na te gaan of toevoeging van de 25(OH)D bepaling leidt tot verbeterde opsporing van patiënten met een vitamine D tekort in de populatie patiënten met vage klachten.

Methode

In ons laboratorium wordt gebruik gemaakt van de landelijke Eerstelijns samenwerkingsafspraken 'Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek'. De doelstelling van deze richtlijnen is het optimaal gebruikmaken van laboratoriumdiagnostiek. In verschillende publicaties is aangetoond dat het probleemgeoriënteerd aanvragen van laboratoriumdiagnostiek een eenvoudige manier is om tot verandering in aanvraaggedrag te komen en het invoeren van richtlijnen voor het laboratoriumonderzoek te bevorderen (7). Bij een probleemgeoriënteerde aanvraag noteert de huisarts een betreffende code op het aanvraagformulier, waarna door het laboratorium automatisch het corresponderende pakket wordt uitgevoerd. De 25(OH)D bepaling werd vanaf begin januari 2010 toegevoegd aan de probleemgeoriënteerde aanvraagcode 'Vage klachten'. Dit beleid werd na 12 maanden geëvalueerd. Het plasma 25(OH)D werd bepaald met behulp van de E170 Modular Analytics van de firma Roche. De test maakt gebruik van de elektrochemieluminescentie immunoassay methode en meet uitsluitend het 25(OH)D₃. Met deze methode wordt het 25(OH)D₂ dus niet mee bepaald. De detectielimiet van de Roche assay is 10 nmol/l. Medio 2010 werd de testmethode door Roche aangepast (van polyclonaal naar monoclonaal reagens). Bij invoering van de nieuwe methode is gecorrigeerd voor bias ten opzichte van de oude methode.

Resultaten

In 2010 werd door huisartsen in onze regio bij 4.148 patiënten het probleemgeoriënteerde aanvraagpakket 'Vage klachten' aangevraagd. De patiënten die werden onderzocht waren 2.662 vrouwen (64%) en 1.486 mannen (36%) in de leeftijd van 2-96 jaar (gemiddelde±SD; 50±20 jaar). De mediane 25(OH)D concentratie was 59 nmol/l met een range van 10-311 nmol/l. Bij 34% van deze patiënten lag de concentratie vitamine D onder de streefwaarde van 50 nmol/l (tabel 1). In de zomermaanden had 26% van de patiënten een vitamine D waarde beneden de 50 nmol/l, terwijl dit percentage conform verwachting beduidend hoger lag in de winter (44%). Vitamine D deficiëntie (i.e. 25(OH)D <20 nmol/l) werd gevonden bij 5% van de patiënten. Een

Afdeling Klinische Chemie en Hematologie, Atrium Medisch Centrum, Heerlen

E-mail: imunnix@atriummc.nl

verlaagd 25(OH)D bleek veruit de meest vastgestelde afwijkende uitslag bij de aanvraagindicatie 'Vage klachten' (tabel 2). In vergelijking met de andere testen van deze aanvraagcode bleek (na 25(OH)D) de bezinking, de test met het hoogste percentage afwijkende uitslagen (13%).

Discussie

Een verlaagde vitamine D status komt veelvuldig voor. Gegevens uit ons omringende landen geven aan dat aan het eind van de winter rond de 10 tot meer dan 30 procent van de autochtone bevolking een verlaagde vitamine D status heeft (8). De Gezondheidsraad heeft risicogroepen benoemd waarbij vaker een tekort optreedt: ouderen (mannen vanaf 70 jaar en vrouwen vanaf 50 jaar en met name bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen), kinderen onder de 4 jaar, allochtonen met een donkere huidskleur, vrouwen die een sluier dragen, zwangeren, vrouwen die borstvoeding geven en personen met een veganistische of macrobiotische voeding (5). In deze risicogroepen kunnen deze percentages met een tekort aan vitamine D oplopen tot boven de 75%. Ons onderzoek laat zien dat een hoog percentage mensen met vage klachten een tekort aan vitamine D heeft: 34% <50 nmol/l en 5% <20 nmol/l. Het toevoegen van vitamine D aan het probleemgeoriënteerde aanvraagpakket 'Vage klachten' leidt daarmee tot opsporing van veel patiënten met een 25(OH)D gehalte onder de streefwaarde. 25(OH)D was de bepaling met het hoogste percentage afwij-

kende uitslagen in het aanvraagpakket. Toevoeging van deze bepaling lijkt daarom zinvol. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de in dit onderzoek gebruikte methode de totaal 25(OH)D concentratie in een onbekend aantal van de gevallen mogelijk onderschat omdat het 25(OH)D₃, en dus niet de som van 25(OH)D₃ en 25(OH)D₂, werd gemeten. In Nederland wordt, in tegenstelling tot de VS, niet verrijkt en nagenoeg niet gesuppleerd met vitamine D₂ (sommige vegetariërs/veganisten uitgezonderd). Een overschatting van het aantal patiënten met een vitamine D status <50 nmol/l kan niet worden uitgesloten, maar lijkt niet waarschijnlijk. De vraag dringt zich op of het hoge percentage patiënten met een verlaagd 25(OH)D een reflectie is van de algemene prevalentie in ons verzorgingsgebied, of dat dit een relatie heeft met de 'Vage klachten' in deze groep. Vitamine D tekort komt veel voor onder niet-westerse allochtonen. Het percentage allochtonen in Zuid-Limburg is zeer laag (3%) in vergelijking met de rest van het land (11%) (9). Hiermee wordt het minder waarschijnlijk dat de prevalentie van het vitamine D tekort in deze studie beïnvloedt wordt door het aantal niet-westerse allochtonen in onze patiëntengroep. Het is echter niet uitgesloten dat allochtonen zich concentreren in de groep met vage klachten. We hebben onze resultaten vergeleken met prevalentie-studies die beschreven staan in het rapport van de Gezondheidsraad (5). Een studie van de Algemene Gezondheidsmonitor Onderzoek Amsterdam uit 2007 liet zien dat 6% van Nederlandse mannen (n=201) en 8% van Nederlandse vrouwen (n=289) tussen de 18 en 65 jaar een 25(OH)D waarde beneden 30 nmol/l hadden (10). In onze patiëntengroep met vage klachten waren deze percentages hoger: 10% van de mannen en maar liefst 13% van de vrouwen van 18-65 jaar. Een controlegroep was niet in onze studie opgenomen. Een representatieve controlegroep voor toekomstig onderzoek zou kunnen worden gevormd uit de selectie van een patiëntengroep met een andere aanvraagindicatie, waarbij wordt gecorrigeerd voor sexe, leeftijd en andere potentieel versturende factoren. Ons onderzoek laat zien dat een hoog percentage mensen met vage klachten een tekort aan vitamine D heeft. Het toevoegen van 25(OH)D aan het probleemgeoriënteerde aanvraagpakket 'Vage klachten' lijkt derhalve zinvol, zodat tekorten en ernstige deficiënties vroegtijdig opgespoord en gecorrigeerd kunnen worden door middel van vitamine D supplementie. Het toevoegen van de 25(OH)D bepaling aan het aanvraagpakket leidt bovendien tot toenemende bewustwording van het probleem van vitamine D tekort onder de huisartsen. Op verzoek van de huisartsen en in overleg met de internisten voegen wij commentaren toe aan afwijkende 25(OH)D uitslagen (zie bijlage). Er is op rationele gronden een verband te verwachten tussen vage klachten en vitamine D gebrek. Nader onderzoek zal echter moeten uitwijzen of tenminste bij een deel van de patiënten er een causaal verband bestaat tussen een vitamine D tekort en de vage klachten. Ondanks het gebrek aan wetenschappelijk bewijs kiezen wij in onze regio ervoor om de vitamine D bepaling aan ons aanvraagpakket 'Vage klachten' toe te voegen.

Tabel 1. Percentage patiënten met een afwijkende Vitamine D concentratie (n=4148), waarbij het pakket 'Vage klachten' was aangevraagd.

Vitamine D (nmol/l)	Percentage patiënten
<20	5
<30	11
<40	21
<50	34
<60	51
<70	65
<80	77

Tabel 2. Afwijkende testuitslagen van patiënten met het probleemgeoriënteerde aanvraagpakket 'Vage klachten'

Test	Aantal patiënten afwijkend (%)	Referentiewaarde
Hb	11	m: 8,5-11,0 v: 7,5-10,0 mmol/l
Ht	9	m: 0,41-0,51 v: 0,36-0,47 l/l
Erytrocyten	12	m: 4,6-6,2 v: 4,2-5,4 x10 ¹² /l
MCV	4	80-100 fl
BSE	13	<20 mm
Glucose	6	4,0-5,6 mmol/l
TSH	7	0,35-5,50 mU/l
Vitamine D	34	>50 (streefwaarde) nmol/l

Bijlage

Commentaar bij een afwijkende vitamine D uitslag.

<50 nmol/l: Vitamine D beneden de streefwaarde. Advies suppletie, bijv. Devaron dd. 800 IE gedurende 6-8 wk, daarna controle vitamine D.

<10 nmol/l: Vitamine D sterk verlaagd, ernstig vitaminegebrek. Suppletie is geïndiceerd, overweeg verwijzing interne geneeskunde.

Referenties

1. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010; 340: b5664.
2. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116: 1-11.
3. Garland CF, French CB, Baggerly LL, Heaney RP. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res*. 2011; 31: 607-611.
4. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 18-28.
5. Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/15. ISBN: 978-90-5549-729-4, pdf verkrijgbaar via: <http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1752>.
6. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary reference intakes for Calcium and vitamin D. 2011. ISBN: 978-0-309-16394-1.
7. Van Geldrop WJ, Lucassen PLBJ, Smithuis LOMJ. Een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek. Effecten op het aanvraaggedrag van huisartsen. *Huisarts Wet*. 1992; 35: 192-196.
8. Zitterman A. Vitamine D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutrition* 2003; 89: 552-572.
9. GGD Zuid-Limburg. Een gezonde kijk op Limburg. Regionale Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010. ISBN: 978-90-8157-04-1-1.
10. Jansen EHJM, Ujcic-Voortman JK, Uitenbroek DG. Vitamine D status van de bevolking van Amsterdam. Bilthoven: RIVM; 2007.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2011; 36: 260-262

Methylmalonzuurmeting in serum en urine met behulp van LC-tandem massaspectrometrie

J.M.W. van den OUWELAND, A.M. BEIJERS en H.W. van DAAL

Diagnostiek naar de vitamine B12 status geschiedt doorgaans door meting van de totale hoeveelheid B12 in bloed. Van de totale hoeveelheid circulerend B12 in bloed is slechts een kleine fractie (6-20%) aan transcobalamine gebonden en beschikbaar voor synthesereacties op celniveau (actief B12). Voor het overige deel is het aan haptocorrine gebonden en wordt het gebruikt voor transport en opslag (inactief B12). Dit gegeven maakt dat de meting van totaal vitamine B12 (referentie-interval 150-700 pmol/l) de nodige sensitiviteit en specificiteit mist. Zo kan de totale vitamine B12 concentratie normaal zijn (>150 pmol/l) terwijl het actief B12 te laag is. Omgekeerd kan het totale vitamine B12 verlaagd blijken ten gevolge van een lagere B12 verzadiging aan het haptocorrine, zonder dat er sprake is van een functioneel tekort.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

E-mail: j.v.d.ouweland@cwz.nl

Afkortingen: MMA, methylmalonzuur; LC-MS/MS: vloeistof chromatografie-tandem massa spectrometrie; AcN: acetonitrile; MeOH: methanol; AP-EI: Atmospheric Pressure Electro-spray Ionisation; IS: internal standard.

In de vorm van adenosylcobalamine is vitamine B12 een cofactor bij de omzetting van L-methylmalonyl-CoA naar succinyl-CoA door het methylmalonyl-CoA-mutase. Methylmalonzuur (MMA) wordt beschouwd als de meest gevoelige en specifieke marker voor de vitamine B12 status op cellulair niveau (1-3). Een verhoogde MMA in serum duidt op een functionele vitamine B12 deficiëntie. Bij patiënten met een duidelijk verminderde nierfunctie valt een bepaling MMA in urine te overwegen (4-6). Hierbij wordt de MMA concentratie uitgedrukt per mmol kreatinine om verdunningseffecten van de urine te corrigeren. MMA concentraties in serum zijn een honderdvoud lager dan die in urine en vereisen een gevoelige meetmethode. Veelal wordt een derivatisering toegepast (met bepaling van het n-butyl ester derivaat) om de benodigde gevoeligheid te verkrijgen (4-6), al zijn er recent methoden beschreven die zonder derivatisering voldoende gevoeligheid halen (7, 8). Het voordeel van een MMA bepaling in serum is dat deze uit dezelfde serumbuis kan worden nabepaald die voor de meting van vitamine B12 is gebruikt. We beschrijven hier een vloeistof chromatografie-tandem massa spectrometrie (LC-MS/MS) methode voor de bepaling van on-gederivatiseerd MMA in serum en urine.