

En tredjedel av barn med leukemi i Sverige har för låga halter av D-vitamin redan vid diagnosen. Låga värden kan också associeras med sämre överlevnad hos barn upp till 6 år, enligt en ny forskningsstudie vid Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet.

En tredjedel av barn med leukemi har D-vitaminbrist

”Normala D-vitaminnivåer är positivt både för friska och sjuka barn. Det kan vara så att de barn som hade vitaminvärden under 50 nmol/L, som är gränsen för brist, hade en svårare cancersjukdom. Framtida studier behöver undersöka om förbättring av D-vitaminstatusen kan leda till bättre överlevnad”, skriver **Natalja Jackmann**, barncancerläkare och forskare, och docent **Per Frisk**, i den här översikten av ämnesområdet.



Varje år insjuknar i Sverige cirka 350 barn och ungdomar i cancer. Drygt en tredjedel av dem har leukemi. Akut lymfatisk leukemi (ALL) är den vanligaste blodcancern hos barn och utgör ca 90 procent av alla leukemier. Akut myeloisk leukemi (AML) är mindre vanlig, medan kronisk myeloisk leukemi (KML) och juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML) är sällsynta hos barn.

Idag överlever omkring 85 procent av barn och ungdomar cancer, men priset för överlevnad kan vara högt. Cirka 70 procent av dem drabbas av sena komplikationer.

Barn och ungdomar med blodcancer löper hög risk för skelettala komplikationer¹⁻³. Detta på grund av att benmetabolismen påverkas av benmärgsinfiltration av maligna celler, minskad fysisk aktivitet och genom cytostatika och strålbehandling. Glukokortikoider stör till exempel benutvecklingen genom att inducera apoptos i mogna osteoblaster och osteocyter⁴. Behandling med högdos metotrexat kan också påverka bentätheten negativt⁵.

D-vitamin spelar en viktig roll för benhälsan, framförallt i barn- och ungdomsåren, och D-vitaminbrist kan därför

ha negativa konsekvenser på benhälsan hos både friska och sjuka barn.

Utöver skelettala effekter har D-vitamin visats delta i regleringen av flera viktiga funktioner, som celldifferentiering, apoptos och kärlbildning. Låga D-vitaminvärden har visats korrelera med sämre sjukdomskontroll och överlevnad i studier på vuxna patienter med olika typer av cancer, framförallt AML⁶.

” Utöver skelettala effekter har D-vitamin visats delta i regleringen av flera viktiga funktioner, som celldifferentiering, apoptos och kärlbildning.

INGEN KONSENSUS OM NIVÅER

I dagsläget råder det ingen konsensus avseende vilka D-vitaminnivåer som ska anses som optimala. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition rekommenderar att 25(OH)D nivå ≥ 50 nmol/L ska anses som tillräcklig (sufficiency) och < 25 nmol/L som mycket otillräcklig (severe deficiency). I vårt arbete har vi använt följande definition: < 25 nmol/L – deficiency, 25-50 nmol/L – insufficiency, 50-75 nmol/L – sufficiency, ≥ 75 nmol/L optimal. Dessutom använder vi benämningen ”normal” vitamin D-nivå för nivåer ≥ 50 nmol/L och ”inadekvat” nivå eller D-vitaminbrist för nivåer < 50 nmol/L.

Projektet ”Vitamin D hos barn med cancer” startades 2015 i samarbete mellan de barnonkologiska sektionerna i Uppsala och Stockholm. Första delen av projektet är en historisk studie som baseras på prover från barn med cancer som finns insamlade i Uppsala Biobank sedan 90-talet. De proverna togs i samband med diagnos av cancer. Proverna analyserades för 25(OH)D och PTH. Målet i den studien är att kartlägga prevalens av D-vitaminbrist hos barn med cancer och undersöka vilka av följande faktorer som påverkar utvecklingen av D-vitaminbrist: ålder, kön, diagnos, årstid och kalenderår för provtagning.

Andra delen av projektet är en pågående prospektiv studie, där vi följer upp barnens mående under behandlingstiden. Föräldrar svarar på en enkät om livsstil, mat samt häromkost. Dessutom tas blodprover var tredje månad under två års tid som fryses ned för analys av bland annat D-vitaminvärden. Målet i den studien är att prospektivt kartlägga vilka faktorer som orsakar D-vitaminbrist och vilka konsekvenser D-vitaminbrist har på barns mående och utveckling av komplikationer under behandlingen.

Om det kommer att visa sig att barn med cancer som har normala D-vitaminvärden mår bättre än de med låga värden, kan det bli aktuellt med en större studie där den ena gruppen får D-vitamintillskott och den andra placebo.

I studien, som publicerats i *Pediatric Blood & Cancer*⁷, har vi analyserat 25(OH)D och PTH i serum från 295 barn och ungdomar med leukemi. Proverna som vi använde för studien fanns redan insamlade i Uppsala Biobank sedan 90-talet. De togs i samband med diagnos och före start av behandling. 232 prover tillhörde barn med ALL, 52 – AML och 11 – KML/JMML. Medelvärde för åldern var 7.0 ± 4.9 år (0.4-17.8). Våra resultat visade att drygt en tredjedel av barnen (33.2%) hade 25(OH)D nivåer < 50 nmol/L (6.4% hade D-vitamin deficiency, och 26.8% insufficiency), 39.7% hade sufficiency och 27.1% optimala nivåer.

Faktorer som påverkar D-vitaminstatus

Vi undersökte om följande faktorer påverkar D-vitaminstatus: kön, ålder, diagnos, årstid och kalenderår för provtagning. I hela kohorten, var högre ålder (Fig. 1) och senaste kalenderår associerade med lägre D-vitaminnivåer. När vi undersökte förskolebarn (≤ 6 år) separat, var lågt D-vitamin också associerat med AML-diagnos. Hos skolbarn (> 6 år) varierade D-vitamin med årstid och var högst på sommaren och lägst på våren (Fig. 2).

Överlevnadsanalys

Vi kontrollerade vilka av de undersökta faktorerna som påverkar överlevnad. I hela kohorten var bara högre ålder associerat med sämre överlevnad. Hos förskolebarn var D-vitaminbrist associerat med sämre överlevnad. Efter justering för diagnos, hade de fortfarande signifikant sämre överlevnad i jämförelse med barn med normalt D-vitaminstatus, 72 % mot 92 % (Fig. 3).

Ingen av de undersökta faktorerna var associerad med sämre överlevnad hos skolbarn.

” Om det kommer att visa sig att barn med cancer som har normala D-vitaminvärden mår bättre än de med låga värden, kan det bli aktuellt med en större studie där den ena gruppen får D-vitamintillskott och den andra placebo.

DISKUSSION OCH KONKLUSION

Vår studie visar att drygt en tredjedel av barn med leukemi i Sverige har D-vitaminbrist redan vid diagnos. Detta ligger dock i nivå med D-vitaminbrist hos friska barn⁸.

En tidigare publicerad studie på barn med cancer har visat att prevalensen av D-vitaminbrist är högst hos europeiska barn och ligger på 41 % (21-61.5%), medan den i

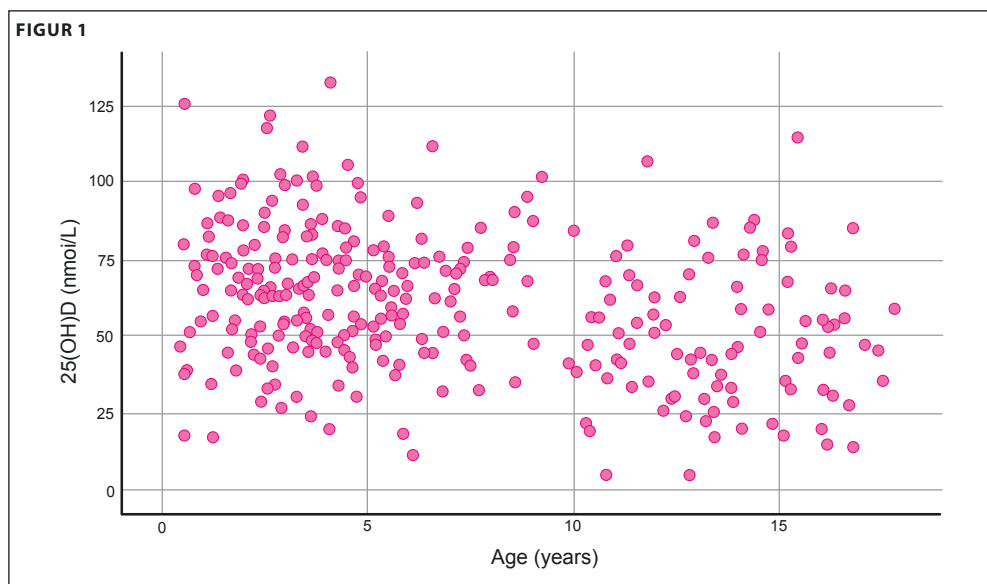


FIG. 1⁷ (efter permission, ändring: titeln översatt till svenska) Fördelning av 25(OH)D hos barn med leukemi beroende på ålder. Justerat linjär regression indikerar att åldern är signifikant prediktor av låg 25(OH)D ($p < 0.001$).

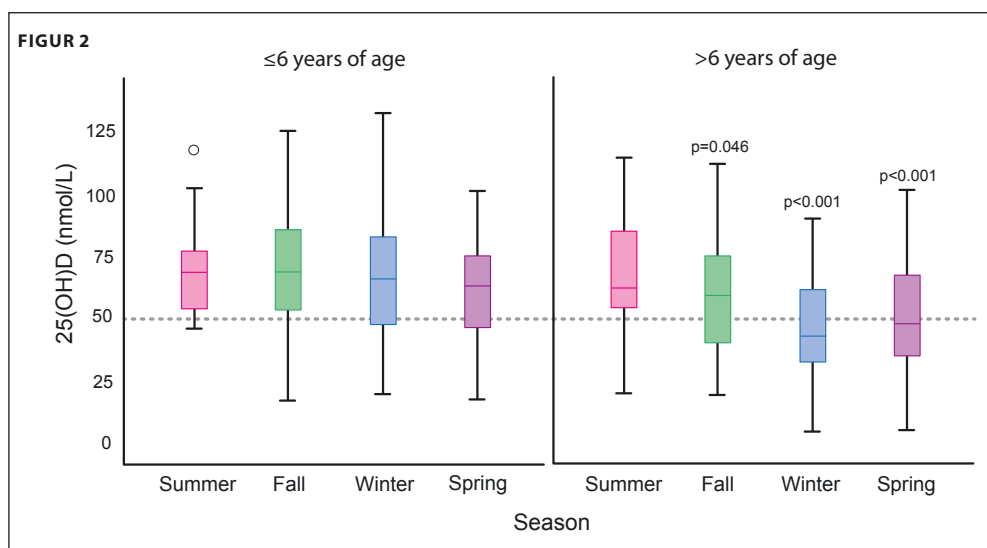


FIG. 2⁷ (efter permission, ändring: titeln översatt till svenska) Årstidsvariation i 25(OH)D hos barn med leukemi. Årstid (höst, vinter och vår jämfört med sommar) var signifikant prediktor av låg 25(OH)D hos barn >6 år gamla, men inte hos de som är ≤6 år gamla.

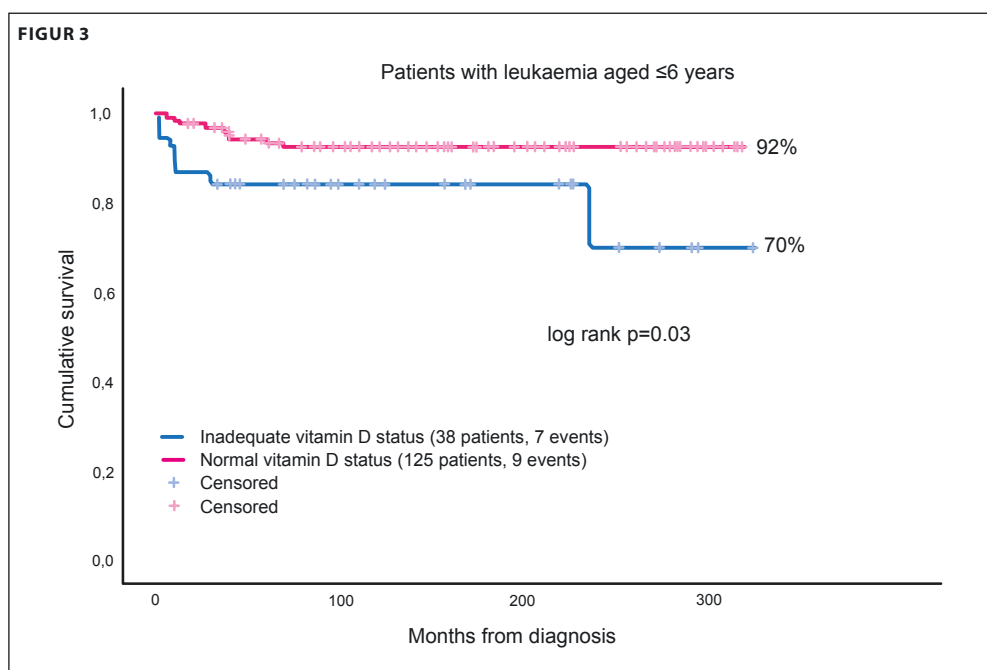


FIG. 3⁷ (efter permission, ändring: titeln översatt till svenska) Kaplan-Meier estimates visar kumulativ överlevnad (overall survival) för barn med leukemi, ≤6 år gamla, beroende på 25(OH)D-nivåer.



Mellanöstern ligger på 24 % (24-25 %) och 15 % i Nordamerika (0-16 %)⁹. När man bara undersöker barn med leukemi, beskrivs prevalensen av D-vitaminbrist vara 65.3 % i Edinburgh¹⁰, 72 % i Istanbul¹¹ och 28.9 % i Cincinnati, USA¹². Detta indikerar att latitud är mindre viktig för D-vitaminstatus än etniska, kulturella, socioekonomiska och hälsovårdsskillnader mellan länderna, som till exempel proportion av befolkningen med mörk hud och traditionella matvanor och beklädning, samt skillnader i D-vitaminberikningspolicy och riktlinjer för D-vitamintillskott.

Att en tredjedel av barn med blodcancer har D-vitaminbrist redan vid insjuknandet är oroväckande, eftersom de barnen kommer ha det ännu svårare att få tillräckligt med D-vitamin under behandlingen. Detta kan förvärra D-vitaminstatus ytterligare. Ungdomar är mest utsatta, framförallt under höst-vår. Förskolebarn har bättre D-vitaminvärden, framförallt om de inte har AML-diagnos. Dock är D-vitaminbrist vid diagnos associerad med sämre överlevnad i den gruppen.

Fler studier behövs för att kartlägga vilka riskgrupper inom barnonkologi som bör screenas för D-vitaminbrist och eventuellt få tillskott.

Fotnot: Forskningsprojektet finansieras av Barncancerfonden.

REFERENSER

1. Halton, J.M., et al., Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res*, 1996. 11(11): p. 1774-83.
2. Arikoski, P., et al., Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: a 1-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(9): p. 3174-81.

3. Makitie, O., et al., Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. *Eur J Endocrinol*, 2013. 168(2): p. 281-8.
4. Jilka, R.L., B. Noble, and R.S. Weinstein, Osteocyte apoptosis. *Bone*, 2013. 54(2): p. 264-71.
5. Mandel, K., et al., Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 2004. 22(7): p. 1215-21.
6. Lee, H.J., et al., Low 25(OH) vitamin D3 levels are associated with adverse outcome in newly diagnosed, intensively treated adult acute myeloid leukemia. *Cancer*, 2014. 120(4): p. 521-9.
7. Jackmann, N., et al., Vitamin D status in children with leukemia, its predictors, and association with outcome. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. 67(4): p. e28163.
8. Andersson, B., et al., Vitamin D status in children over three decades - Do children get enough vitamin D? *Bone Rep*, 2016. 5: p. 150-152.
9. Revuelta Iniesta, R., et al., Systematic review and meta-analysis: Prevalence and possible causes of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric cancer patients. *Clin Nutr*, 2016. 35(1): p. 95-108.
10. Iniesta, R.R., et al., 5-Hydroxyvitamin D concentration in paediatric cancer patients from Scotland: a prospective cohort study. *Br J Nutr*, 2016. 116(11): p. 1926-1934.
11. Genc, D.B., S. Vural, and G. Yagar, The Incidence of and Factors Associated with Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Children with Cancer. *Nutr Cancer*, 2016. 68(5): p. 756-61.
12. Young, J., et al., Impact of a Vitamin D Replacement Algorithm in Children and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018. 40(8): p. 594-7.

PER FRISK, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, UPPSALA UNIVERSITET, PER.FRISK@KBH.UU.SE



NATALJA JACKMANN, BARNCANCERLÄKARE VID AKADEMISKA SJUKHUSET OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, UPPSALA UNIVERSITET, NATALJA.JACKMANN@AKADEMISKA.SE

