Calcium en vitamine D, een goed begin van elke dag?

N.M. Appelman-Dijkstra, afdeling Endocrinologie
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Over calcium en vitamine D is de afgelopen jaren veel gespeculeerd. Vitamine D is belangrijk voor bot en spierontwikkeling, functie en preservatie van de spierfunctie. Calcium is samen met fosfaat essentieel voor de opbouw van botten. Suppletie van calcium is in zowel de 'gewone pers' als in vakliteratuur meerdere malen in een negatief daglicht gesteld vanwege een mogelijk verhoogde incidentie van myocardinfarcten. De afgelopen jaren zijn de publicaties over calcium en vitamine D meer dan verdubbeld. Meerdere gerandomiseerde gecontroleerde klinische trials (RCT's) zijn gepubliceerd over valneiging en fracturen in relatie tot vitamine D- en calciumsuppletie resulterend in diverse richtlijnen waaronder een advies van de Gezondheidsraad met betrekking tot vitamine D-suppletie.

Spiegel

De optimale serumconcentratie van 25-OH vitamine D is niet goed bekend. Een vitamine D-25-OH onder de 25 nmol/L wordt als deficiëntie gezien, aangezien er onder deze spiegel op den duur aantoonbare nadelige effecten op het bot bestaan; het nut van suppletie staat in dat geval buiten discussie. Boven 25 en tot 50 nmol/L wordt over het algemeen gesproken over insufficiëntie. Hierna komt een grijs gebied waarin voor oudere mensen een serumconcentratie tot 75 nmol/l insufficiënt wordt genoemd. Maar in bijvoorbeeld de Verenigde Staten wordt ook een spiegel > 100 nmol/L geadviseerd. In het algemeen kan een spiegel > 50 nmol/l als voldoende worden beschouwd. Indien mensen botmodulerende medicatie gebruiken of ouder zijn dan 60 jaar, dient de spiegel > 75 nmol/l te worden gehanteerd.[1] Zie ook *tabel 1*.

Therapieadvies

Leeftijd < 4 jaar

Alle instanties adviseren om kinderen jonger dan vier jaar aanvullende supplementen te geven.

Tabel 1
Vitamine D-deficiëntie

	SERUM 25(OH) D (NMOL/L)	(NG/ML)	STIJGING IN PTH (%)
Insufficiëntie	25-50	10-20	< 15
Deficiëntie	< 25	< 10	15-30
Ernstige deficiëntie	< 12,5	< 5	> 30

25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D; PTH: parathyroid hormoon

Leeftijd 4-59 jaar

Kinderen vanaf vier jaar tot en met volwassenen van 59 jaar hoeven bij een normaal voedingspatroon geen aanvullend supplement te gebruiken. In het meest recente advies van de Gezondheidsraad wordt in deze leeftijdscategorie echter een aantal risicogroepen specifiek benoemd. Onder de risicogroepen worden mensen met een donkere huid, gesluierde vrouwen, zwangeren en postmenopauzale vrouwen geschaard. Daarnaast geldt een advies van de Gezondheidsraad dat ook mensen die weinig buiten komen ook extra vitamine D zouden moeten gebruiken.[13]

De belangrijkste organisatie van endocrinologen in Amerika, the Endocrine Society, gaat nog verder. Zij adviseren dat iedereen van 15 tot 59 jaar 600 IE vitamine D per dag zou moeten gebruiken.[2] Dit afwijkende advies ten opzichte van Europa is gebaseerd op de uitkomsten van een groot epidemiologisch onderzoek in de VS: de zogenoemde Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). In dit onderzoek is onder meer gekeken naar een drempel voor een optimale 25-OH vitamine D-spiegel en naar normaalwaarden voor botdichtheidsmetingen middels DXA. Hierbij werd een associatie gevonden tussen de hoogte van de vitamine D-spiegel en de hoogte van de botdichtheidsmeting. Dit was ook in de hogere waarden te vinden tot ruim boven de 75 nmol/L.

Leeftijd > 60 jaar

Voor mensen ouder dan 60 jaar wordt geadviseerd om vitamine D-suppletie standaard te geven, ongeacht de spiegel. Hierbij wordt een standaarddosering van 800 IE per dag geadviseerd. Een dosis van 400 tot 600 IE zou toereikend kunnen zijn voor ouderen die genoeg bewegen en voldoende buiten komen. Echter, in de meeste adviezen wordt gekozen voor standaard 800 IE. Er wordt geen optimale spiegel vermeld, ook geen afkapwaarde waarbij geen vitamine D zou hoeven te worden gestart.[2,3] De Nederlandse Gezondheidsraad houdt een leeftijdsadvies van 70 jaar en ouder aan.

Effecten suppletie

De rationale voor het advies met betrekking tot standaard toediening van vitamine D aan ouderen > 60 dan wel 70 jaar komt uit diverse RCT's, waarbij vitamine D vs. placebo met als eindpunt valfrequentie en fracturen is onderzocht.

Vitamine D verminderde non-vertebrale fracturen in de algemene bevolking met ongeveer 20 tot 30% en meer bij verpleeghuis-/verzorgingshuispatiënten, onafhankelijk van calciumsuppletie. Het anti-fractuureffect begon vanaf een spiegel > 75 nmol/L en met een dosis van 800 IE mag er vanuit worden gegaan dat deze spiegel ook daadwerkelijk wordt bereikt. Hoe slechter de conditie van de patiënt, des te beter het effect.[1-6] Er zijn ten minste 14 gepubliceerde meta-analyses over vitamine D en fractuurpreventie. De uitkomsten variëren van geen tot een duidelijk effect in een bepaalde subgroep, afhankelijk van hoe en welke onderzoeken in de meta-analyse zijn onderzocht, wat maakt dat voor elke patiënt een individuele afweging moet worden gemaakt, omdat er relatief weinig origineel onderzoek is gedaan.[7]

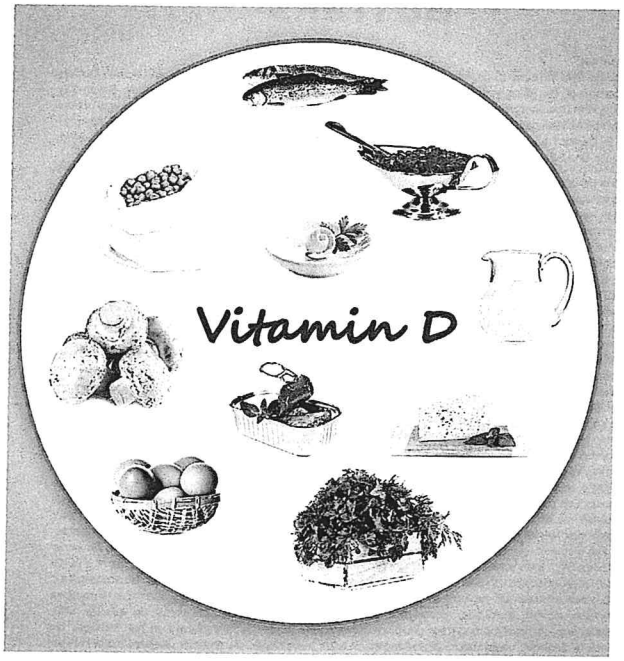
Vermindering van spierkracht is iets wat wordt gezien bij de absolute ernstige deficiënties. Er ontstaan dan klachten van proximale spierzwakte, spierpijn en beperkt loopvermogen. Een dubbelblinde RCT van Bischoff-Ferrari et al. demonstreerde dat 800 IE/d vitamine D3 een winst van 4 tot 11% in kracht van de onderste extremiteit gaf, maar met name een 72% reductie in het aantal valincidenten bij volwassenen > 65 jaar na vijf maanden van behandeling.[8] Diverse reviews en meta-analyses lieten ook een reductie in het aantal valincidenten zien bij een interventie met vitamine D. Ook over het onderwerp 'vallen' zijn inmiddels ruim 10 meta-analyses verschenen, inclusief een review van de Cochrane Database.

De resultaten zijn wisselend. Een meta-analyse van vijf dubbelblinde RCT's (n = 1237) vond dat vitamine D het valrisico met 22% (pooled corrected OR = 0,78 (95%-CI: 0,64-0,92)) reduceerde in vergelijk met calcium of placebo. Een RCT waarbij meerdere doseringen werden vergeleken bij 124 verpleeghuispatiënten vs. placebo liet een lagere valfrequentie zien dan bij mensen met placebo.[5] In 2003 daarentegen lieten Latham et al. geen effect zien in hun systematic review en meta-analyse naar het effect van vitamine D op valfrequentie. De helft van de meta-analyses laat een effect zien, de rest geen of een beperkt effect in een subgroep.

Daarnaast zijn er reports over het belang van vitamine D bij diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten, bepaalde maligniteiten, bijvoorbeeld colorectaal, auto-immuunziekten en infecties. Echter, geen van deze effecten is in een dubbelblinde RCT met voldoende patiëntaantallen uitgezocht. Ook zijn er gemengde rapportages over verhoogde mortaliteit bij vitamine D-insufficiëntie wat maakt dat de meeste data hierover kritisch moet worden bekeken.

Nadelige effecten therapie

Moeten calcium en vitamine D dus in de poli-pil? Er zijn onderzoeken gedaan die lieten zien dat er wel degelijk nadelige effecten zijn van suppletie. Zeer hoge doseringen bijvoorbeeld geven zelfs nadelige effecten op valfrequentie en fracturen.[9] Calciumsuppletie ging in de Womens Health Initiative (WHI)-studie gepaard met meer nierstenen. In



2010 verscheen in het *BMJ* een meta-analyse die veel stof deed opwaaien in het veld. Bolland et al. publiceerden hun resultaten van een meta-analyse over calciumsuppletie en incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij gebruik van > 500 mg calcium per dag.[10] 15 trials werden hierin geïncludeerd, vijf met data op patiëntniveau (8151 deelnemers, mediane follow-up 3,6 jaar) en 11 met data op studieniveau (11.921 deelnemers, gemiddelde duur vier jaar.) In de vijf onderzoeken met patiëntdata ontwikkelden 143 deelnemers een hartinfarct vs. 111 in de placebogroep (relatief risico (RR) = 1,31) en het gemengde eindpunt van myocardinfarct CVA en plotse dood was RR = 1,18. De incidentie van CVA was niet significant verhoogd (RR = 1,20) evenals de mortaliteit (RR = 1,09). De meta-analyse van de data op trialniveau liet vergelijkbare resultaten zien: in totaal 296 mensen met een hartinfarct (166 in de calciumgroep vs. 130 in de placebogroep), (RR = 1,27). Het betrof hier calciumsupplementen met of zonder vitamine D-suppletie en de auteurs van dit stuk pleiten ook voor her-evaluatie van het standaard calciumgebruik bij osteoporose. Het artikel van Bolland is met grote scepsis ontvangen omdat het grootste onderzoek dat is gedaan op dit gebied (Womens Health Inititative) niet in deze analyse was opgenomen. De WHI is een zeven jaar durend gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar het nut van calcium en vitamine D (1 gram calcium en 400 IE vitamine D) bij 36.282 postmenopauzale vrouwen. Aanvankelijk werd bij de WHI geen verhoging van het aantal myocardinfarcten gezien in vergelijk met placebo. Echter, nadat werd gekeken naar het aantal mensen met calciumsupplementen werd dit wel gezien. In de groep van 16.718 vrouwen (46%) die niet zelf calciumsupplementen gebruikten bij randomisatie varieerde het relatief risico voor cardiovasculaire gebeurtenissen tussen de 1,13 en 1,22.

Vrouwen in de placebogroep die wel eigen supplementen gebruikten hadden hetzelfde relatief risico als de actieve behandelgroep. Calcium of calcium met vitamine D gaf een hoger risico op een hartinfarct (relatief risico = 1,24) en hartinfarct en/of CVA (RR = 1,15).[11] Deze twee onderzoeken zijn meerdere malen ook in de 'gewone' pers verschenen met als gevolg veel onrust onder patiënten. Een recent onderzoek in *Heart* door Rohrmann et al. liet echter geen nadelige effecten zien op cardiovasculaire gebeurtenissen indien patiënten geen calciumtabletten gebruikten maar de calciuminname middels de voeding uitbreidde.[12]

Samenvattend

Een absolute vitamine D-deficiëntie (< 25 nmol/L) moet altijd worden behandeld, meer is niet altijd beter en een dosering van 800 IE per dag is de enige bewezen effectieve dosis op val- en fractuurreductie bij patiënten ouder dan 60 jaar. Bij mensen uit risicogroepen kan suppletie worden overwogen. Het heeft de voorkeur om, in het geval de patienten jonger dan 60 jaar zijn, eerst een spiegel te bepalen om de noodzaak van suppletie te bepalen.

Met betrekking tot calciumsuppletie moet het aanwezige, zij het zeer lage, risico op een cardiovasculaire gebeurtenis worden afgewogen tegen de veel grotere gevolgen van een heupfractuur. Het is zeker mogelijk om eerst de calciuminname via de voeding te stimuleren, aangezien uitbreiding via de voeding wel een veilig alternatief lijkt te zijn. Bij mensen ouder dan 60 jaar of met osteoporosebehandeling liggen deze afwegingen uiteraard heel anders. Al met al zal het nut van calcium/D_3 als primaire preventie bij elk individu na zorgvuldige afweging moeten worden gemaakt en kan het heel goed zijn dat de nadruk meer op voeding komt te liggen aangevuld met vitamine D-supplementen.

Literatuur

1. Lips P, Bouillon R, Schoor NM van, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. Clinical endocrinology. 2010;73:277-85. Epub 28 aug 2010.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96:1911-30. Epub 8 jun 2011.
3. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2010;21:1151-4. Epub 28 apr 2010.
4. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. The New England journal of medicine. 2012;367:40-9. Epub 6 jul 2012.
5. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2002;13:257-64. Epub 7 mei 2002.
6. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;365:1621-8. Epub 12 mei 2005.
7. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Vitamin D and falls. Time for a moratorium on vitamin D meta-analyses? BMJ. 2009;339:b4394. Epub 30 okt 2009.
8. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2003;18:343-51. Epub 6 feb 2003.
9. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2010;303:1815-22. Epub 13 mei 2010.
10. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ. 2010;341:c3691. Epub 31 jul 2010.
11. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ. 2011;342:d2040. Epub 21 apr 2011.
12. Li K, Kaaks R, Linseisen J, et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). Heart. 2012;98:920-5. Epub 26 mei 2012.
13. http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201215evaluatievoedingsnormenvitamineD