

VITAMINE D-TEKORT BIJ OUDEREN

Oorzaak of gevolg van meerdere chronische aandoeningen?

G. VAN POTTTELBERGH, C. MATHEÏ, B. VAES, W. ADRIAENSEN, J. DEGRYSE

SAMENVATTING

Vitamine D wordt reeds lang gebruikt in de behandeling en preventie van osteoporose. Daarnaast is er een toenemende aandacht voor de andere potentiële effecten van vitamine D op overleving, (colon)kanker en andere aandoeningen.

Dit artikel overloopt enerzijds de wetenschappelijke evidentie rond vitamine D-inname buiten de behandeling en preventie van osteoporose en geeft anderzijds nieuwe cijfers, gebaseerd op de eerste resultaten van de lopende BELFRAIL-studie over het vitamine D-tekort in België.

Uit de literatuur blijkt dat er een daling in sterfte is bij patiënten met dagelijkse inname van vitamine D en calcium, maar deze data komen vooral uit studies bij postmenopauzale vrouwen met vaak een verhoogd val- en/of fractuurrisico. Uit de cijfers van de BELFRAIL-studie blijkt dat slechts 13% van de Belgische 80-plussers een normale 25 OH vitamine D-serumwaarde heeft en 33% een ernstig tekort.

G. Van Pottelbergh is verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde KU Leuven, Institut de Recherche Santé et Société, UC Louvain en het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO);

C. Matheï, W. Adriaensen en J. Degryse zijn verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde KU Leuven en het Institut de Recherche Santé et Société, UC Louvain;

B. Vaes is verbonden aan het Institut de Recherche Santé et Société, UC Louvain.

Correspondentie: gijs.vanpottelbergh@med.kuleuven.be
Belangenvermenging: de BELFRAIL-studie is mogelijk dankzij een 'unconditional grant' van de Foundation Louvain.

Dankwoord

De BELFRAIL-studie is enkel mogelijk dankzij de participatie van vele Belgische ouderen en de hulp van vele huisartsen die hun patiënten includeerden in deze studie. Wij danken: Etienne Baijot (Beauraing), Pierre Leclercq (Pontrôme), Baudouin Demblon (Wellin), Daniel Simon (Rochefort), Daniel Vanthuyne (Celles), Yvan Mouton (Godinne), Louis-Philippe Docquier (Maffe), Tanguy Dethier (Ciney), Patricia Eeckeleers (Leignon), Jean-Paul Decaux (Dinant), Christian Fery (Dinant), Pascale Pierret (Heure), Paul-Emile Blondeau (Beauraing), Bauy Gubin (Beauraing), Jacques Guisset (Wellin), Quentin Gillet (Mohiville), Arlette Gernay (Houyet), Jan Craenen (Hoeilaart), Luc Meeus (Hoeilaart), Herman Docx (Hoeilaart), Ann Van Damme (Hoeilaart), Sofie Dedeurvaerdere (Hoeilaart), Bert Vaes (Hoeilaart), Stein Bergiers (Hoeilaart), Bernard Deman (Hoeilaart), Edmond Charlier (Overijse), Serge Tollet (Overijse), Eddy Van Keerberghen (Overijse), Etienne Smets (Overijse), Yves Van Exem (Overijse), Lutgart Deridder (Overijse), Jan Degryse (Oudergem), Katrien Van Roy (Oudergem), Veerle Goossens (Tervuren), Herman Willems (Overijse) en Marleen Moriau (Bosvoorde).

Van Pottelbergh G, Matheï C, Vaes B, Adriaensen W, Degryse J. Vitamine D-tekort bij ouderen: oorzaak of gevolg van meerdere chronische aandoeningen? *Huisarts Nu* 2012;41:125-8.

INLEIDING

De laatste jaren is er zowel in de dagelijkse praktijk als op congressen en in de wetenschappelijke tijdschriften een verhoogde aandacht voor vitamine D-tekort bij ouderen. In dit artikel geven we een beknopt overzicht van de relatie tussen verschillende aandoeningen en een tekort aan vitamine D en gaan we dieper in op het nut van vitamine D-suppletie.

Hiervoor baseren we ons op enerzijds de resultaten van een eigen literatuurzoektocht en anderzijds op de referenties van een recente Cochrane meta-analyse.¹ We behandelen niet uitgebreid de eventuele rol van vitamine D in de behandeling en preventie van osteoporose, omdat dat een op zichzelf staand onderwerp is.

Daarnaast geven we een kort overzicht van de prevalentie van vitamine D-tekort gebaseerd op resultaten uit de BELFRAIL-studie, een longitudinale cohortstudie die een grote groep Belgische ouderen volgt.

Metabolisme van vitamine D

Er zijn twee bronnen van vitamine D: via de voeding (vitamine D₂ zit vooral in vette vissoorten) en via productie in de huid. Bij de productie in de huid wordt 7-dehydroxycholesterol onder invloed van UVB-licht omgevormd naar previtamine D die vervolgens in verschillende stappen omgezet wordt naar vitamine D₃. De vorming van vitamine D onder invloed van zonlicht verklaart de seizoensgebonden schommelingen in vitamine D met een dip na de winter en een piek na de zomer.²

Zowel vitamine D₂ (voeding) als vitamine D₃ (eigen synthese) worden vervolgens in de lever omgezet naar 25 (OH) vitamine D. Deze vorm wordt in het bloed gemeten om een idee te vormen van de vitamine D-status van de patiënt. In de nier wordt dit 25 (OH) vitamine D omgezet naar de actieve 1,25 (OH) vitamine D-vorm. Deze omzetting ter hoogte van de nier wordt beïnvloed door het parathyroidhormoon dat zelf geregeld wordt door de serum calcium- en fosforpiegels. Dit 1,25 (OH) vitamine D beïnvloedt via de vitamine D-receptor een groot aantal cellen in het lichaam: osteoblasten en osteoclasten, intestinale cellen die Ca²⁺ en HPO₄²⁻ opnemen maar ook de hersenspier, prostaat en colonweefsel en verschillende soorten immuuncellen worden hierdoor beïnvloed. Via directe en indirecte mechanismen beïnvloedt 1,25 (OH) vitamine D via de vitamine D-receptor zo meer dan tweehonderd genen die instaan voor cel proliferatie, apoptose, differentiatie en angiogenese.³

Oorzaken van een gedaalde vitamine D-productie bij ouderen

De eigen productie van vitamine D bij ouderen is lager dan bij niet-ouderen omwille van verschillende redenen. Bij ouderen is er ten eerste minder 7-dehydroxycholesterol aanwezig in de huid. Op 70 jaar bedraagt de concentratie nog maar een vierde van de concentratie bij jonge personen.⁴ Ten tweede is er vaak minder blootstelling aan UVB-licht door onder andere immobilisme en sociale isolatie. Ten slotte daalt de nierfunctie bij een behoorlijk deel van de ouderen wat de omzetting naar de actieve vorm bemoeilijkt.⁴ Dit alles leidt ertoe dat vitamine D-deficiëntie en vooral een tekort aan de actieve vorm van vitamine D bij ouderen frequent voorkomt.

Indeling van tekorten aan vitamine D

Hoewel er uiteraard seizoensgebonden variaties en verschillende meetmethoden zijn, is in *tabel 1* een indeling in vier categorieën op basis van de 25 (OH) vitamine D-spiegel weergegeven. Hoewel deze indeling in vier categorieën door vele auteurs gebruikt wordt, is deze indeling echter niet algemeen aanvaard.^{5,6} Bijvoorbeeld de Hoge Gezondheidsraad in Nederland spreekt pas van een tekort vanaf <50 nmol/l bij ouderen of <30 nmol/l bij kinderen en volwassenen.

MOGELIJKE GEVOLGEN VAN EEN VITAMINE D-TEKORT

In cross-sectionele studies is er een duidelijke link tussen een lage vitamine D-waarde en fysiek functioneren. Oudere patiënten met een laag vitamine D kunnen een beperktere afstand afleggen in zes minuten tijd⁷ en hebben een kleinere grijpkracht.⁸

Prospectief onderzoek heeft aangetoond dat personen met een lage baseline vitamine D-waarde, gemiddeld een grotere achteruitgang vertonen van hun fysiek en cognitief functioneren in vergelijking met personen met een normale vitamine D-status.^{7,8}

Een vitamine D-tekort is ook gelinkt aan zowel hypertensie⁹ als arterieel lijden en hartfalen.¹⁰ Daarnaast is het ook aangetoond dat er een omgekeerde relatie is tussen vitamine D-plasmaspiegels en het risico op colorectale kanker: personen met een 25 (OH) vitamine D-waarde in het laagste quintiel, hebben 40% meer kans op colorectale kankers als de personen in het hoogste quintiel.¹¹

Anderzijds zijn recent de resultaten gepubliceerd van twee longitudinale studies (de Rancho Bernardo-studie¹² met 1073 ouderen en gemiddeld 6,4 jaar follow-up en de studie van Cawthon et al.¹³ met 1490 patiënten en gemiddeld 7,3 jaar follow-up) die aantonen dat na correctie voor meerdere mogelijke covariabelen er geen verband meer is tussen een lage vitamine D-status en een verhoogde mortaliteit. Vitamine D kan dus volgens deze studies niet beschouwd worden als een onafhankelijke voorspeller van mortaliteit of cardiovasculaire mortaliteit.

WAT IS GEKEND?

Vitamine D heeft niet enkel een effect op de botopbouw en -afbraak, maar heeft daarnaast nog op zeer vele andere weefsels effecten.

Vooraf bij ouderen in de westerse wereld is er erg veel vitamine D-tekort.

Er zijn aanwijzingen dat het geven van vitamine D een effect zou kunnen hebben op sterfte, kankerincidentie en tal van andere aandoeningen.

WAT IS NIEUW?

De overgrote meerderheid van Belgische 80-plussers in een representatief staal van de Belgische bevolking heeft te lage 25 OH vitamine D-waarden in het serum.

Een recente Cochrane-analyse toont dat er een daling in sterfte is van gemiddeld 6% bij dagelijkse inname van vitamine D en calcium. Het overgrote deel van deze studies zijn echter enkel uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met verhoogd val- of fractuurrisico.

Er is onvoldoende evidentie voor het veralgemeend opsporen van vitamine D-tekorten of voor het veralgemeend geven van vitamine D.

Tabel 1: Indeling van vitamine D-tekort op basis van 25 (OH) vitamine D-waarden in het bloed.

	in ng/l	in nmol/l
Vitamine D-deficiëntie	<10	<25
Vitamine D-insufficiëntie	<20	<50
Hypovitaminosis D	<30	<75
Normaal vitamine D	>30	>75

Vitamine D-tekort als algemene parameter van gezondheid bij ouderen

Op basis van al deze vaak tegenstrijdige resultaten is het niet eenvoudig om conclusies voor de praktijk te trekken. Wat vaststaat, is dat bij een laag serum vitamine D er een verhoogde kans bestaat op het gelijktijdig aanwezig zijn van vele andere aandoeningen. Bovendien zijn de effecten van vitamine D op het lichaam heel wat ruimer dan enkel het effect op de calcium- en fosfaathuishouding. In dat opzicht wordt vitamine D gezien zijn effecten op heel wat celtypes en orgaansystemen, soms beschouwd als een soort van parameter van algemene gezondheid. Of het een onafhankelijke of een afhankelijke parameter is, is nog niet zeker en is het onderwerp van wetenschappelijke discussies.

Zolang er niet meer zekerheid is over de betekenis van een lage vitamine D-waarde, is het niet duidelijk of dit een te behandelen pathologie is of enkel een gevolg van andere aandoeningen die voor wijzigingen in het metabolisme zorgen die resulteren in lagere serum vitamine D-waarden.

NUT VAN EXTRA INNAME VAN VITAMINE D

Een meta-analyse van de RCT's gepubliceerd voor 2007 toont een reductie in mortaliteit van 8,5% naar 8,2%,

wanneer vitamine D gegeven wordt.¹⁴ Dit komt neer op een relatieve risicoreductie van 8% of een NNT van ongeveer 150 voor het voorkomen van 1 overlijden. Sindsdien zijn er enkele andere RCT's gepubliceerd die dit effect van vitamine D niet kunnen bevestigen. Zo is er de studie van Jorde et al.¹⁵ die geen effect kan aantonen van vitamine D-suppletie op glucosetolerantie, bloeddruk of lipidenwaarden na een jaar bij patiënten met overgewicht of een Cochrane review¹⁶ die aantoont dat het geven van vitamine D geen effect heeft op overleving bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. *Tabel 2* vat de belangrijkste resultaten samen van de uitgebreide Cochrane-analyse over het effect van vitamine D-inname op de overleving.

Hoewel er geen duidelijke evidentie is over het aantal units vitamine D die het best ingenomen wordt om sterfte te vermijden, is er wel een aanbeveling van het Amerikaanse Institute of Medicine of the National Academies. Zij legden de gemiddelde dagelijkse nood vast op 400 IU, de aanbevolen dagelijkse dosis via voeding op 600 IU en de maximale dagelijkse inname op 4000 IU voor volwassenen.

In de praktijk merken we dat ondanks het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing om buiten het kader van osteoporosebehandeling en valpreventie, heel wat collega's huisartsen en specialisten actief de vitamine D-inname aanbevelen. Soms enkel bij patiënten met een te lage plasmaspiegel maar soms ook bij alle ouderen ongeacht het geslacht en ongeacht het valrisico. Men zou de redenering kunnen volgen dat het geven van een vitamine geen kwaad kan en dat het geven van een vitamine aan patiënten met een tekort logisch is. Recente voorbeelden tonen echter aan dat dat niet steeds zo is. Zo heeft men lang geloofd in het nut van het toedienen van foliumzuur, maar hiervan is aangetoond dat dit niet het verhoopte positieve effect had^{17,18} en soms zelfs een negatief effect heeft op de overleving.¹⁹ Ook zijn er recente indicaties dat het geven van calcium een lichte verhoging veroorzaakt van het aantal cardiovasculaire events bij postmenopauzale dames.²⁰ Voorzichtigheid in het geven van vitamine D aan ouderen buiten het kader van een eventuele osteoporosebehandeling lijkt ons daarom toch aangewezen aangezien er onduidelijkheid is over de eventuele winst en over de eventuele nadelen.

Tabel 2: Effect van vitamine D-inname op de overleving.

Een recente Cochrane-analyse van de beschikbare literatuur rond het effect van vitamine D-inname op de overleving bij volwassenen besluit dat:¹

- vitamine D3-inname bij oudere vrouwen met een duidelijk verhoogd valrisico de sterfte doet dalen, enkel indien er tegelijk ook calcium ingenomen wordt en enkel indien er een dagelijkse inname is per os. Deze daling in sterfte is in relatieve cijfers beperkt (daling van gemiddeld 6% met relatief risico 0,94 en 95%-BI: 0,91-0,98) en is vermoedelijk te wijten aan een daling van het aantal vallen en fracturen. Vitamine D3 alleen of andere vormen van vitamine D met calcium of andere toedieningen dan dagelijks per os hebben geen aangetoond effect op overleving.
- er geen duidelijkheid is omtrent de ideale dosis van de vitamine D-inname.
- er geen daling is van de sterfte met een cardiovasculaire oorzaak (relatief risico van 1,01 en 95%-BI: 0,91-1,13) en een niet-significante daling in kankergerelateerde mortaliteit (relatief risico 0,89 en 95%-BI: 0,78-1,02). Meer onderzoek naar de daling van kankergerelateerde sterfte is nodig alvorens conclusies hierover te trekken.
- er een toename is in het voorkomen van nierstenen (relatief risico 1,17 en 95%-BI: 1,02-1,34) bij patiënten die vitamine D3 en calcium nemen.

PREVALENTIE VAN VITAMINE D-TEKORT BIJ BELGISCHE OUDEREN

Opzet van de BELFRAIL-studie

De BELFRAIL-studie (BFC80+) is een prospectief opgezette observationele studie die een groep Belgische ouderen (80 jaar en ouder) volgt. Deze personen wonen in een van de drie deelnemende regio's (regio Dinant, regio Brussel of de druivenstreek) en zijn gerekruteerd door hun eigen huisarts. In totaal werden 567 personen ouder als 80 jaar opgenomen in de studie. Voor het volledige protocol en alle details over de gebruikte testen en analyses zie het artikel van B. Vaes et al.²¹

Prevalentie van laag vitamine D in de BELFRAIL-studie

Voor 325 deelnemers aan de BELFRAIL-studie werd er een bepaling van 25 OH vitamine D gedaan. In *tabel 3* staat de prevalentie weergegeven van deelnemers met een normale vitamine D-waarde, hypoavitaminose, insufficiëntie en defi-

Tabel 3: Prevalentie van vitamine D-tekorten in % in een subgroep van de BELFRAIL-populatie.

	Normaal (>30 ng/l)	Hypo (20-30 ng/l)	Insufficiëntie (10-20 ng/l)	Deficiëntie (<10 ng/l)	P
Alle (n= 325)	13	21	33	33	
Mannen (n= 122)	11	18	40	31	0,20
Vrouwen (n= 203)	14	23	29	34	
Geen extra vit. D-inname (n= 262)	7	18	37	39	0,01
Wel extra vit. D-inname (n= 63)	40	36	18	7	
Bloedname oktober - maart (n=122)	16	15	29	41	0,02
Bloedname april - september (n=203)	11	25	36	28	

ciëntie. Enkele opvallende eerste conclusies zijn dat slechts 13% van alle deelnemers een normale vitamine D-waarde heeft. Deelnemers onder vitamine D-suppletie hebben hogere vitamine D-waarden, maar zelfs in deze groep heeft 60% geen normale vitamine D-waarde.

Deze cijfers roepen uiteraard heel wat vragen op. Een eerste belangrijke vraag is of deze patiënten met lage vitamine D-waarden meer aandoeningen krijgen, slechter gaan functioneren of sneller gaan overlijden als we rekening houden met allerhande interfererende aandoeningen. Is een gedaalde vitamine D-waarde met andere woorden een onafhankelijke voorspeller van heel wat aandoeningen, slechter functioneren en/of snellere sterfte of is deze lage vitamine D-waarde enkel het gevolg van andere aandoeningen? Wij hopen in de komende jaren enkele van de vele puzzelstukken in dit vitamine D-verhaal te achterhalen.

BESLUIT

Een groot deel van de ouderen in België heeft een matig tot ernstig tekort aan vitamine D in het bloed als we de huidige afknapwaarden gebruiken. Hoewel een laag vitamine D al aan een brede waaier van aandoeningen zoals cardiovasculaire aandoeningen en sterfte, verminderde spierkracht en kanker gekoppeld is door diverse studies, is er volgens de beschikbare wetenschappelijke evidentie geen aangetoond effect voor het geven van vitamine D aan volwassenen en ouderen buiten de groep van (oudere) vrouwen met een hoog val- en fractuurrisico. Bij deze laatste groep heeft het dagelijks innemen van vitamine D samen met calcium een (beperkte) daling van de sterfte tot gevolg.

Literatuur

- 1 Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD007470.
- 2 Romero-Ortuno R, Cogan L, Browne J, Healy M, Casey MC, Cunningham C, et al. Seasonal variation of serum vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Irish community-dwelling older people. *Age Ageing* 2011;40:168-74.
- 3 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 4 Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.
- 5 Zittermann A, Gummert JF, Borgermann J. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:634-9.
- 6 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.
- 7 Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:454-61.
- 8 Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, Van LM, Gertz E, Genschel U. Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1093-101.
- 9 Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* 2010;55:792-8.
- 10 Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008;102:1540-4.
- 11 Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duynhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:b5500.
- 12 Jassal SK, Chonchol M, von MD, Smits G, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *Am J Med* 2010;123:1114-20.
- 13 Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Ensrud KE, Hoffman AR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4625-34.
- 14 Simon JA. Review: vitamin D supplementation decreases all-cause mortality in adults and older people. *Evid Based Med* 2008;13:47.
- 15 Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year. *J Intern Med* 2010;267:462-72.
- 16 Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD008175.
- 17 Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-36.
- 18 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
- 19 Ebbing M, Bonna KH, Nygard O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302:2119-26.
- 20 Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. 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.
- 21 Vaes B, Pasquet A, Wallemacq P, Rezzoug N, Mekouar H, Olivier PA, et al. The BELFRAIL (BFC80+) study: a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium. *BMC Geriatr* 2010;10:39.

TIJDIGE DETECTIE VAN DEMENTIE

Tijdige detectie van dementie is het nieuwste thema in ons aanbod voor lok-groepen.

Het materiaal omvat een handleiding voor de LOK-begeleider, interactief cursusmateriaal met videofragmenten en een tekstbundel voor deelnemers.

U kunt alles downloaden via www.domusmedica.be/kwaliteit/handleidingenlok.html

