

Vitamine D is noodzakelijk voor een gezond skelet

Naast zonlicht is vitamine-D-suppletie onontkoombaar in Nederland

Eveline van der Veer & Frits Muskiet

Bij vitamine D gaat de gedachte meestal onmiddellijk uit naar de calciumhuishouding en het handhaven van een gezond skelet en daarmee het voorkómen van rachitis, osteomalacie en osteoporose. In de afgelopen jaren is het echter steeds duidelijker geworden dat vitamine D van groot belang is voor onze gezondheid in brede zin. Zo worden vitamine-D-tekorten momenteel eveneens geassocieerd met hart en vaatziekten, hypertensie, diabetes mellitus type-1 en -2, multipele sclerose, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, het risico op vallen, chronische pijn en kanker [1-4]. Naast de bekende endocriene functie van vitamine D in bijvoorbeeld de regulatie van de calcium-absorptie wordt in toenemende aandacht besteed aan de autocriene en paracriene werking, waaronder de rol van vitamine D in genexpressie.

Welke vitamine-D-waarde wordt geassocieerd met een optimale gezondheid?

Wat als de ideale vitamine-D-status moet worden beschouwd is een belangrijk, maar nog heftig bediscussieerd onderwerp. Hierbij wordt de serum 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] spiegel alom aanvaard als de beste maat voor de vitamine-D-status. Welke spiegel optimaal is blijkt afhankelijk van het bestudeerde ziektebeeld of het (patho)fysiologische verband. Om rachitis en osteomalacie te voorkomen ligt de waarde (i.e. >37,5 nmol/l) lager dan het niveau dat nodig is voor de preventie van secundaire hyperparathyreoïdie (>50-70 nmol/l) [5]. Voor de optimalisering van de intestinale calciumabsorptie is tenminste 85 nmol/l nodig [6]. De neuromusculaire functie van 4.100 oudere patiënten verbeterde bij hogere 25(OH)D spiegels met een maximum rond de 95 nmol/l [7]. De incidentie van kanker nam dramatisch af bij het verhogen van de 25(OH)D spiegel van 71 naar 96 nmol/l [8]. In een recente meta-analyse werd een 50% risicoreductie voor colorectaal kanker gevonden bij een serum 25(OH)D waarde van $\geq 82,5$ nmol/l, in vergelijking met een waarde van ≤ 30 nmol/l [9]. Tenslotte bleek dat het mortaliteitsrisico als gevolg van borstkanker 50% lager was voor vrouwen met een 25(OH)D waarde boven de 130 nmol/l, indien vergeleken werd met tegenhangers die een vitamine-D-status hadden onder de 33 nmol/l [10].

Vitamine-D-tekort is endemisch

In Nederland komen vitamine-D-tekorten, waaronder vitamine-D-deficiëntie (<25 nmol/l 25(OH)D), insufficiëntie (25-50 nmol/l) en hypovitaminose D (50-80 nmol/l), veelvuldig voor. Er zijn drie mogelijkheden voor het bereiken van een adequate vitamine-D-status, te weten via blootstelling van de huid aan zonlicht (UV-B) en door vitamine-D-inname via de voeding of supplementen. Twee of drie keer per week een zonnebad levert voldoende vitamine D op, maar dit is afhankelijk van het jaargetijde. Slechts 15 minuten in de zon tussen de middag op een zomerse dag levert voor de meeste mensen met een lichte huidskleur al gauw ongeveer 1.000 IU (25 mcg) vitamine D op [11]. Hierbij moeten de armen, benen en het gezicht aan de zon worden blootgesteld. In de winter dringt het UV-B in onvoldoende mate door de dampkring heen, met als gevolg dat we gedurende zes maanden van het jaar nagenoeg geen vitamine D aanmaken in de huid. Ook kan de blootstelling aan artificieel UV-B licht van een zonnebank gedurende drie keer per week zorgen voor voldoende vitamine-D-aanmaak [12]. Langdurige zonnebaden (zon of zonnebank) veroorzaakt verbranding en verhoogt de kans op huidkanker. Bij verstandige blootstelling aan zonlicht absorbeert melanine in de huid op effectieve wijze de UV-B fotonen. Een zeer belangrijk gegeven hierbij is dat het gebruik van zonnebrandmiddelen vanaf een factor 8 de aanmaak van vitamine D in de huid vrijwel totaal remt.

Alleen in de zomer levert regelmatige blootstelling aan zonlicht in Nederland voldoende vitamine-D.

Gebrek aan zonlicht, en dan?

Slechts een beperkt aantal voedingsmiddelen bevat vitamine D₃. Belangrijke bronnen zijn vette vissen zoals zalm, haring, makreel en paling. Vis bevat 7-25 mcg vitamine D per 100 g en eieren zo'n 3 mcg/100 g. In Nederland kennen we enkele producten, zoals margarine, waaraan het wettelijk is toegestaan om 7,5 mcg/100 g vitamine D toe te voegen. Echter een portie margarine op brood is hooguit 10 g en verhoogt de serum 25(OH)D spiegel met slechts enkele nmol/l [13,14]. De consumptie van vette vis (haring 15 mcg/100 g) met een frequentie van meerdere keren per week komt in Nederland niet veel voor en levert daardoor slechts een geringe bijdrage in de bestrijding van een lage vitamine-D-status.

Een adequate vitamine-D-status kan ook worden bereikt door suppletie. In vier gerandomiseerde studies bleek het risico op botbreuken bij ouderen te worden verlaagd als 17,5-20 mcg vitamine D per dag werd gesuppleerd in combinatie met een calciumsupplement. Hierbij bedroegen de gemiddelde 25(OH)D concentraties na suppletie 74-112 nmol/l [15]. Er zijn geen overtuigende aanwijzingen uit gerandomiseerde studies dat een vitamine-D-dosis tot 10 mcg/dag, al dan niet in combinatie met calcium, beschermend is tegen botbreuken. Uit het recent verschenen rapport van de Gezondheidsraad blijkt dat deze van mening is dat het minimumgehalte in het serum 25(OH)D van vrouwen boven de 50 jaar en mannen boven de 70 jaar 50 nmol/l dient te zijn. Om deze status te bereiken vindt de commissie het voor deze groep wenselijk om dagelijks 10 mcg vitamine D te nemen als ze voldoende buiten komen.

Voor personen die osteoporose hebben of onvoldoende vitamine D aanmaken in de huid (niet buiten komen, donkere huid hebben of een sluier dragen) wordt 20 mcg per dag aanbevolen [14]. De vraag is echter of de aanbevolen doses van de Gezondheidsraad voldoende zijn om het minimumgehalte van 50 nmol/l 25(OH)D te behalen. Dit criterium betekent dat 97,5% van de ouderen deze grens moet overschrijden. Uit eerder onderzoek in Nederland bleek dat van de zelfstandig wonende personen van 65 jaar of ouder 11,3% een serum 25(OH)D-waarde had onder de 25 nmol/l grens en 48,4% een waarde onder de 50 nmol/l [16]. Een 10 mcg vitamine-D₃-supplement per dag geeft slechts een verhoging van 4-8 nmol/l 25(OH)D [17-19]. Voor een persoon met een serum 25(OH)D van 25 nmol/l levert 10 mcg vitamine D₃ een verhoging tot 29-33 nmol/l en levert 20 mcg een verhoging tot 33-41 nmol/l. Deze doseringen zijn dus onvoldoende om bij een lage uitgangssituatie boven de grens van 50 nmol/l te komen. De optimalere grens van 80 nmol/l 25(OH)D zal met de huidige aanbevelingen van de Gezondheidsraad zeker niet worden behaald. Want naast de invloed van vitamine D op het skelet dient bij het bepalen van de ideale 25(OH)D spiegel ook worden meegewogen het belang van vitamine D bij ziektes van het bewegingsapparaat, auto-immuunziekten, hart en vaatziekten, groei en regulatie, neurologische functies en infectieziekten. Deze relaties zijn in de aanbevelingen van de Gezondheidsraad niet meegenomen omdat hiervoor naar hun mening nog onvoldoende bewijs voor causaliteit is geleverd. >>

Vitamine-D-toxiciteit

Klinisch chemisch uit vitamine-D-toxiciteit zich in de vorm van onder andere hypercalcemie en hypercalciurie. Met toenemende vitamine-D-status neemt de urine calciumconcentratie geleidelijk toe en vanaf een 25(OH)D concentratie van 225 nmol/l geldt dit eveneens voor de serum calciumconcentratie. Symptomen van overdosis zijn vermoeidheid, zwakte, anorexie, desoriëntatie, overgeven en constipatie. Op de lange duur kan overmatige calciumafzetting in onder andere de nieren optreden. Vitamine-D-toxiciteit kan slechts worden veroorzaakt door een te hoge vitamine-D-suppletie. Bij een te hoge blootstelling aan UV-B bereikt het vitamine-D3-gehalte in de huid een 'steady-state', waarbij het gevormde vitamine D3 net zo snel wordt aangemaakt als afgebroken [2]. Vieth et al. [20] rapporteerden vitamine-D-toxiciteit bij een dagelijkse inname boven de 250 mcg (10.000 IU) gedurende een periode van meer dan een jaar. De hierbij behorende 25 (OH)D-spiegel van 250 nmol/l moet niet worden overschreden. Cranney et al. [18] maakten een samenvatting van 22 studies van vitamine-D-suppletie die bijwerkingen rapporteren. De dagelijkse doses varieerden van 400-4.000 IU vitamine D3 (19 studies) en 5.000-10.000 IU vitamine D2 (twee studies). Hoewel vaker hypercalcemie en hypercalciurie in de vitamine-D-groepen werden gerapporteerd bereikte de frequentie van deze condities meestal geen significantie ten opzichte van placebo. Een uitzondering is de 'Women's Health Initiative' studie (36.282 vrouwen) waarbij significant meer nierstenen werden gevonden bij suppletie van

10 mcg vitamine D3 en 1.000 mg calcium per dag. Dagelijkse doses tot 100 mcg vitamine D3 werden goed verdragen, waarbij echter moet worden aangetekend dat er geen gegevens voorhanden zijn uit studies waarin een dergelijke dosis gedurende vele jaren wordt ingenomen.

"De optimalere grens van 80 nmol/L 25(OH)D zal met de huidige aanbevelingen van de Gezondheidsraad zeker niet worden gehaald"

Conclusie

We concluderen dat blootstelling aan zonlicht in Nederland alleen in de zomer een voldoende vitamine-D-status oplevert voor het behoud van gezonde botten. Vanwege voortschrijdend inzicht in de vele functies van vitamine D zou een ideale 25(OH)D spiegel eveneens gebaseerd moeten worden op de relatie met andere ziektes dan die van het skelet. Hierbij dient ons inziens niet gewacht te worden op resultaten van gerandomiseerde studies. De nadelen van afwachten zijn te groot ten opzichte van de in alle redelijkheid te verwachten nadelen van een hogere vitamine-D-status. Om een optimale vitamine-D-status van >80 nmol/l 25(OH)D te bereiken is het in Nederland noodzakelijk om de huid in de zomer met mate bloot te stellen aan direct zonlicht en een vitamine-D-supplement te nemen in de winter. Hierbij zijn soms doseringen nodig die de huidige aanvaardbare bovengrens van 50 mcg per dag overschrijden. Voor de patiënt is het van groot belang dat zorgverleners, in het bijzonder huisartsen en specialisten, vaker denken aan een lage vitamine-D-status. <<

Referenties:

- Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, et al. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1-12
- Zittermann A, Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:752-757
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008 Sep 2. [Epub ahead of print]
- Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med* 2008 Aug 8. [Epub ahead of print]
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 477-501
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-146
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-758
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-216
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-711
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-322
- Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *J Bone Miner Res* 2007;22:V28-V33
- Van der Meer IM, Boeke AJP, Lips P et al. Fatty fish and supplements are the greatest modifiable contributors to the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in a multiethnic population. *Clin Endocrin* 2008;68:466-472
- Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag 30sept 2008. Nr 2008/15. <http://www.gr.nl/adviezen.php>
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation, A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264
- van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008;42:260-266
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007;158:1-235
- Muskiet FAJ, Van der Veer E. Vitamine D: Waar liggen de grenzen van deficiëntie, adequate status en toxiciteit? *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2007;32:150-158. <http://www.nvkc.nl/publicaties/documents/2007-3-p150-158.pdf>
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.