



SAMENVATTING

B-vitamines ter preventie van fracturen en de vermindering van het fysiek functioneren

Door de stijgende levensverwachting zal het aantal osteoporotische fracturen toenemen. Osteoporotische fracturen gaan gepaard met pijn, afname in functioneren en vermindering van de kwaliteit van leven. Het brengt bovendien hoge kosten met zich mee. Fracturen komen meer voor bij ouderen met een verhoogde spiegel van homocysteïne in het bloed. Er zijn aanwijzingen dat B-vitamines het risico op fracturen kunnen verkleinen, omdat de spiegel van homocysteïne effectief verlaagd kan worden door inname van foliumzuur en vitamine B12.

Dit proefschrift heeft als doel een bijdrage te leveren aan het begrip over het verband tussen homocysteïne en een verhoogd fractuurrisico bij ouderen. Het hoofddoel was om te onderzoeken wat het effect is van homocysteïne-verlagende therapie met B-vitamines supplementen op de fractuurincidentie. Daarnaast zijn mogelijke werkingsmechanismen nader bekeken, door 1) de relatie tussen homocysteïne en fysieke functie en vallen te onderzoeken en 2) het effect te bepalen van B-vitamines op fysieke functie en vallen en 3) het effect te bepalen op bot karakteristieken, te weten bot mineraal dichtheid en kwantitatieve ultrageluid parameters.

Voor dit onderzoek zijn data van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) en de B-PROOF studie gebruikt. De LASA is een lopende cohort studie in Nederland naar de determinanten, trajecten en gevolgen van het fysiek, cognitief, emotioneel en sociaal functioneren van ouderen. De LASA is in 1992-1993 begonnen met 3107 respondenten van 55-85 jaar. Ongeveer iedere 3 jaar worden data verzameld in een hoofd- en medisch interview en door middel van een vragenlijst.

B-PROOF is een acroniem voor 'B-vitamines voor de preventie van osteoporotische fracturen'. Het hoofddoel van de B-PROOF studie was om te onderzoeken wat het effect is van vitamine B12 en foliumzuur supplementen op de fractuurincidentie in een algemene ouderen populatie. In Hoofdstuk 2 zijn de motivering voor en het design van de B-PROOF studie in detail beschreven. In totaal zijn 2919 65-plussers met een licht verhoogde homocysteïne spiegel (12-50 $\mu\text{mol/L}$) geïnccludeerd in deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie. Deelnemers in de interventiegroep kregen dagelijks een tablet met 400 μg foliumzuur, 500 μg vitamine B12 en 600 IE vitamine D3. Het placebotablet bevatte alleen 600 IE vitamine D3. Vallen en fracturen zijn door de deelnemers wekelijks bijgehouden op een kalender. Verder zijn bloedafnames en interviews verricht op baseline en na 2 jaar, met de nadruk op aspecten als fysieke functie, cognitie, cardiovasculaire uitkomsten en kwaliteit van leven.

In de volgende vier hoofdstukken zijn associatiestudies beschreven. Hoofdstuk 3 beschrijft de cross-sectionele en longitudinale bevindingen van homocysteïne en vitamine B12 in relatie tot fysiek functioneren binnen de LASA. Hogere homocysteïne niveaus bleken bij vrouwen gepaard te gaan met een lagere score voor fysieke functie en met een afname van fysieke functie over de tijd. Vooral de scores op de stoel- en looptest, als indicatoren voor fysiek functioneren, lagen hieraan ten grondslag, niet de balans scores. Associaties bij mannen en met vitamine B12 waren minder consistent en we hebben geen leeftijdseffecten gevonden.

Hoofdstuk 4 beschrijft andere aspecten van fysiek functioneren in relatie tot homocysteïne binnen de LASA, namelijk spiermassa, spierkracht, functionele beperkingen en vallen. Een hoger homocysteïne niveau bleek geassocieerd met een lagere handknijpkracht bij mannen en met meer functionele beperkingen bij zowel mannen als vrouwen. We hebben geen verband gevonden tussen homocysteïne en spiermassa of vallen.

Vervolgens hebben we het MTHFR polymorfisme en homocysteïne en hun interactie onderzocht in relatie tot fysieke functie en spierfunctie (Hoofdstuk 5). Hiervoor zijn de baseline data van de B-PROOF studie gebruikt. De inverse relatie tussen homocysteïne en verschillende indicatoren van fysieke functie in specifieke groepen werd ook hier geobserveerd. Het verband met fysieke functie werd weer alleen bij vrouwen gevonden. Ook de associatie met handknijpkracht was er alleen bij vrouwen. We vonden geen verband tussen homocysteïne en spiermassa. Een verhoogde homocysteïne spiegel in het 677CC en 677CT genotype, maar niet in het 677TT genotype, was geassocieerd met een verminderde fysieke functie.

In Hoofdstuk 6 hebben we de relatie tussen serum folaat en de ontstekingsmarker C-reactive protein (CRP) beschreven met gegevens uit de B-PROOF studie. In de totale onderzoekspopulatie vonden we een U-vormige relatie, met optimale serum folaat concentraties rond 20 nmol/L. Bij ouderen met hart- en vaatziekten was een hogere folaat concentratie gerelateerd aan hogere CRP concentraties. Bij ouderen zonder hart- en vaatziekten was een borderline significante inverse relatie geobserveerd tussen folaat onder de drempelwaarde van 17 nmol/L en CRP. Hoge serum folaat concentraties hebben mogelijk een nadelig effect op mensen met hart- en vaatziekten.

In de volgende drie hoofdstukken zijn de effecten van vitamine B12 en foliumzuur supplementen beschreven, gebaseerd op de follow-up data van de B-PROOF studie. Het effect op osteoporotische fractuurincidentie is beschreven in Hoofdstuk 7. De data lieten zien dat gecombineerde vitamine B12 en foliumzuur supplementen geen effect hadden op osteoporotische fractuurincidentie in deze ouderen populatie. Exploratieve subgroep

analyses lieten een mogelijk gunstig effect zien op osteoporotische fractuurpreventie in therapietrouwe 80-plussers. De therapie was echter ook geassocieerd met een hogere incidentie van kanker.

Het effect van de B-PROOF interventie op fysieke functie, handknijpkracht en vallen is beschreven in Hoofdstuk 8. Twee jaar vitamine B12 en foliumzuur gebruik was noch effectief in het beperken van de leeftijd-gerelateerde afname van de fysieke functie en knijpkracht, noch in de preventie van vallen onder ouderen.

Hoofdstuk 9 beschrijft de effecten van de B-PROOF interventie op bot mineraal dichtheid (BMD) en kwantitatieve ultrageluid (QUS) parameters. Deze studie liet geen overall effect van de therapie met vitamine B12 en foliumzuur op BMD of QUS parameters zien bij ouderen met licht verhoogde homocysteïne spiegels, maar duidt een mogelijk klein gunstig effect aan op botelasticiteit bij therapietrouwe 80-plussers.

In de algemene discussie van Hoofdstuk 10 is geconcludeerd dat er geen effect is van vitamine B12 en foliumzuur supplementen op osteoporotische fracturen onder ouderen met licht verhoogde homocysteïne spiegels. Enig bewijs voor een gunstig effect op fracturen is geobserveerd in een subgroep van therapietrouwe 80-plussers. In additionele observationele studies hebben we een inverse associatie gevonden tussen homocysteïne en fysieke functie bij vrouwen, maar de B-vitaminen supplementen hadden geen effect op de fysieke functie in de totale studiepopulatie. Een klein gunstig effect op botelasticiteit is geobserveerd in de interventiegroep vergeleken met placebo onder therapietrouwe 80-plussers. De interventie had geen effect op handknijpkracht, vallen, of bot mineraal dichtheid. Een hogere incidentie van kanker was gerapporteerd in de interventiegroep, die meer uitgesproken was in de 80-plussers. Het is wenselijk dat toekomstig onderzoek deze bevindingen bevestigt en de mogelijk gunstige en nadelige effecten van B-vitaminen supplementen onder ouderen tegen elkaar afweegt.

