

SAMENVATTING

Op weg naar een optimale vitamine D status: determinanten en consequenties van vitamine D deficiëntie in de oudere populatie

De belangrijkste functie van vitamine D is het stimuleren van de calciumopname uit de darmen, waardoor het bot gemineraliseerd kan worden. In de laatste decennia is het aantal gepubliceerde studies over andere mogelijke gevolgen van een vitamine D-tekort enorm toegenomen, wat heeft geresulteerd in een exponentiële toename van het aantal laboratoriumaanvragen voor 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) bepalingen. Het is algemeen bekend dat vitamine D-tekort veel voorkomt onder de oudere bevolking. De levensverwachting stijgt nog altijd en daarom is de verwachting dat ook het totaal aantal mensen met een vitamine D-tekort zal toenemen. Er zijn al veel verschillende risicofactoren voor vitamine D-tekort onder de oudere bevolking bekend. Omdat de omzetting van 7-dehydrocholesterol in de huid onder invloed van UVB-straling de belangrijkste bron is van vitamine D, zal een veranderende leefstijl van de oudere bevolking, bijvoorbeeld door een verminderd aantal activiteiten die buiten plaatsvinden, het risico op vitamine D-tekort doen toenemen. Daarnaast wordt de huid tijdens het ouder worden minder efficiënt in de productie van vitamine D.

Dit proefschrift had als doel de risicofactoren en de gevolgen van een vitamine D-tekort beter te definiëren zodat een betere vitamine D status kan worden bereikt onder de oudere bevolking. Om dit doel te bereiken zijn de gegevens van twee verschillende studies gebruikt: twee cohorten van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), en de baselinemeting van de B-vitamins for the PRevention Of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) studie. LASA is een langlopende cohortstudie van een representatieve steekproef van de Nederlandse oudere bevolking; B-PROOF is een multicenter dubbelblind placebogecontroleerd experimenteel onderzoek naar de effecten van B-vitamines in de preventie van osteoporotische botbreuken.

Risicofactoren voor vitamine D-tekort

In hoofdstuk 2 werd het verband tussen medicatiegebruik en serum 25(OH)D concentraties onderzocht. Gegevens van de twee verschillende cohorten van LASA zijn gebruikt. We vonden dat het gebruik van medicatie geassocieerd was met lagere serum 25(OH)D concentraties en ook dat hoe meer medicijnen mensen gebruikten, hoe lager de concentratie serum 25(OH)D was. Daarnaast liet deze studie zien dat voor een aantal specifieke medicijnen de serum 25(OH)D concentratie lager was voor gebruikers ten

opzichte van niet-gebruikers. Dit gold voor: lisdiuretica, inhalatie corticosteroïden, orale antidiabetica, calciumkanaalblokkers en ACE-remmers. De resultaten van dit hoofdstuk suggereren dat medicatiegebruik in het algemeen en ook het gebruik van een aantal specifieke soorten medicijnen gepaard kunnen gaan met een lage vitamine D status en daarom zouden artsen beducht moeten zijn op een lage vitamine D status, vooral bij ouderen met polyfarmacie.

In hoofdstuk 3 zijn twee modellen ontwikkeld waarmee het risico op vitamine D-tekort (< 30 nmol/l en < 50 nmol/l) kan worden voorspeld zonder het doen van bloedmetingen. Beide modellen bevatten alleen gemakkelijk te meten voorspellers, zodat de modellen eenvoudig in de praktijk gebruikt kunnen worden door gezondheidszorgprofessionals en de bevolking zelf. Er hoeven geen ingewikkelde metingen gedaan te worden en het risico kan in een relatief kort tijdsbestek bepaald worden. De modellen kunnen het risico adequaat voorspellen, waarbij voor ongeveer 80% van de mensen goed wordt voorspeld of ze wel of niet een tekort aan vitamine D hebben. Het model < 50 nmol/l bestond uit de volgende 13 voorspellers: leeftijd, geslacht, body mass index (BMI), roken, alcoholgebruik, seizoen, vitaminetablettengebruik, fietsen, sporten, tuinieren, medicatiegebruik, de aanwezigheid van eetlust en partnerstatus. Het model < 30 nmol/l bestond uit 10 voorspellers: leeftijd, roken, alcoholgebruik, seizoen, vitaminetablettengebruik, fietsen, tuinieren, medicatiegebruik, beperkingen in het gebruik van vervoer, en problemen met het herinneren van het huidige jaar. De ontwikkelde modellen zouden kunnen worden gebruikt door bijvoorbeeld huisartsen om mensen te overtuigen vitamine D supplementen te gebruiken, met name als het model een hoog risico op een vitamine D-tekort voorspelt. Daarnaast kunnen de modellen worden gebruikt als zelftests via internet.

Gevolgen van vitamine D-tekort

Het verband tussen vitamine D status en fysiek functioneren werd onderzocht in hoofdstuk 4 in twee verschillende leeftijdsgroepen (55-65 jaar en ≥ 65 jaar), waarbij gebruikt werd gemaakt van de gegevens van de drie cohorten van LASA en B-PROOF. Fysiek functioneren werd gemeten door drie testen: de looptest, de sta-op-uit-een-stoeltest, en de tandemstandtest. In eerder onderzoek is gevonden dat lage vitamine D status zowel cross-sectioneel als longitudinaal gerelateerd was aan slechter fysiek functioneren onder mensen van 65 jaar en ouder. Dit betekent dat mensen met een lage vitamine D concentratie slechter fysiek presteerden en dat ze ook meer kans hadden op een verslechtering in het functioneren in de toekomst. Het cross-sectionele verband kon worden bevestigd in

hoofdstuk 4 en dit verband werd ook gevonden onder iets jongere volwassenen (55-65 jaar). Het longitudinale verband werd niet gevonden in de jongere leeftijdsgroep.

In hoofdstuk 5 onderzochten we of vitamine D status gerelateerd was aan een subjectieve maat van fysiek functioneren: het hebben van functionele beperkingen. De functionele beperkingen werden gemeten door vragen aan de deelnemers te stellen over zes dagelijkse activiteiten. Deze activiteiten waren: het naar boven en naar beneden lopen van een trap met 15 treden, het aan- en uitkleden, het opstaan van en gaan zitten op een stoel, het knippen van de eigen teennagels, het buiten wandelen gedurende 5 minuten zonder te rusten, en het gebruik maken van het eigen of openbaar vervoer. In beide leeftijdsgroepen (55-65 en > 65 jaar) was een lage vitamine D status gerelateerd aan een grotere kans op het hebben van een beperking in één van de activiteiten. Wanneer de activiteiten apart werden bekeken, dan vonden we dat een lage vitamine D status alleen gerelateerd was aan beperkingen in het traplopen, teennagels knippen en het buiten wandelen. Verder vonden we dat een lage vitamine D concentratie gerelateerd was aan een toename in het aantal beperkingen na 3 jaar in de leeftijdsgroep 65 jaar en ouder en na zes jaar in de groep van 55-65-jarigen. De resultaten van hoofdstuk 4 en 5 suggereren dat vitamine D supplementen van nut zouden kunnen zijn in het voorkomen van functionele achteruitgang. Echter, dit moet eerst worden bevestigd in grote experimentele onderzoeken.

In hoofdstuk 6 onderzochten we of vitamine D status gerelateerd was aan de dichtheid en de kwaliteit van het bot. Dit is gemeten door middel van ultrageluid (QUS) en dual-energy X-ray absorptiometry, op basis van röntgenstraling (DXA). Verschillen in BMI zorgden voor verschillen in de verbanden tussen vitamine D en de botuitkomstmaten. Alleen bij mensen met een laag BMI was er een verband tussen lagere concentraties van vitamine D (serum 25(OH)D)) en lagere waardes gemeten met QUS en DXA. Verder vonden we deze verbanden alleen in de oudste cohorten (> 65 jaar).

Het verband tussen vitamine D en voorstada van vasculaire schade werd onderzocht in hoofdstuk 7. Deze voorstada werden gemeten door middel van applanatie tonometrie (pulse wave velocity, PWV) en door middel van ultrasonografie (intima media thickness van de halsslagaders, IMT). Een resultaat van deze studie was dat de relatie tussen vitamine D en IMT en PWV niet lineair (niet rechtlijnig) was. Voor een aantal parameters is gekeken of de verbanden tussen vitamine D status en de voorstada van vasculaire schade verschilden voor verschillen in deze parameters (effectmodificatie). Hieruit bleek dat alleen in personen met voldoende vitamine D, een betere vitamine D status geassocieerd was met een kleinere IMT van de carotiden, wat minder schade aan deze vaten betekent. We vonden geen verband tussen vitamine D status en PWV.

Op weg naar een optimale vitamine D status in de oudere populatie

De drempelwaarde waarbij serum 25(OH)D als adequaat wordt beschouwd, staat nog ter discussie en in hoofdstuk 8 zijn deze drempelwaardes onderzocht voor meerdere, ook niet bot-gerelateerde, uitkomstmaten en voor verschillende subgroepen, namelijk mannen en vrouwen, verschillende leeftijds- en BMI-categorieën. De uitkomstmaten die werden onderzocht waren: vallen, botbreuken, parathyreoïd hormoon (PTH), hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten, bloeddruk, handknijpkracht, fysiek functioneren, functionele beperkingen, BMI en mortaliteit. Wanneer deze grenzen voor een adequate serum 25(OH)D binnen de gehele studiepoulatie worden onderzocht, vonden we dat deze afhankelijk waren van de uitkomstmaat en varieerden van 46 (PTH) tot 68 nmol/l (hoge bloeddruk). Daarnaast bleek dat de drempelwaardes verschilden tussen de verschillende subgroepen. Vrouwen, personen ≥ 75 jaar en personen met een hoog BMI (≥ 25 kg/m²) hadden lagere drempelwaardes vergeleken met mannen, < 65 jaar, en BMI < 25 kg/m². Omdat dit hoofdstuk gebaseerd is op observationele data, moeten deze waardes eerst worden gerepliceerd in experimenteel onderzoek en deze onderzoeken zullen dan ook moeten kijken naar eventuele verschillen in bovenstaande subgroepen.

Hoofdstuk 9 is het verslag van een nationale expertmeeting. Tijdens deze expertmeeting is een strategie voor een betere implementatie van het huidige vitamine D-suppletieadvies van de Gezondheidsraad ontwikkeld. De belangrijkste aanbevelingen zijn dat bestaande contactmomenten met gezondheidszorgprofessionals moeten worden gebruikt voor het geven van advies betreffende vitamine D-suppletie. Zo kan het consultatiebureau gebruikt worden om te vragen naar de mate van vitamine D-suppletie binnen de gehele familie. Daarnaast kan de jaarlijkse polyfarmacie-evaluatie, de borstkankerscreening en de griepvaccinatie gebruikt worden voor de kennisoverdracht. Uiteraard kunnen niet alle risicogroepen tegelijk worden bereikt, daarom is het belangrijk om prioritering aan te brengen. Gebaseerd op het huidige bewijs voor suppletie, de urgentie en de bereikbaarheid van de groep, zullen eerst de bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen de aandacht moeten krijgen, waarna de thuiswonende ouderen en niet-westerse immigranten volgen.

Discussie en conclusie

In hoofdstuk 10 zijn de belangrijkste resultaten en methodologische overwegingen van de studies uit dit proefschrift bediscussieerd. We concludeerden dat medicatiegebruik is geassocieerd met lagere vitamine D status en dat vitamine D deficiëntie kan worden voorspeld aan de hand van simpele persoonskenmerken. Daarnaast bleek een lage vitamine D status geassocieerd met slechter fysiek functioneren, zowel op dit moment als

in de toekomst; met slechtere botgezondheid, alleen in personen met een laag-tot-normaal BMI; en met een grotere IMT in personen met voldoende vitamine D. Drempelwaardes voor vitamine D werden geschat en we vonden dat vrouwen, personen \geq 75 jaar, en met een hoog BMI lagere waardes hadden dan mannen, $<$ 75 jaar, en een laag-tot-normaal BMI. Als laatste is een strategie voor een betere implementatie van het huidige advies van de Gezondheidsraad voor vitamine D-suppletie beschreven. Hoewel dit proefschrift diverse interessante associaties heeft laten zien, kunnen er geen definitieve conclusies worden getrokken over een mogelijk oorzakelijk verband. Grote klinische trials met een lange follow-up tijd en adequate doses vitamine D zijn hiervoor nodig. Verschillende van dergelijke trials zijn op dit moment aan de gang en de resultaten worden de komende jaren verwacht.