Woord vooraf

Een oprecht woord van dank aan mijn promotor Prof. Dr. C. Mathei, voor haar enthousiaste steun en deskundig advies bij het uitvoeren van deze masterproef en voor haar hulp bij de statistische verwerking van de onderzoekresultaten.
Dank aan mijn praktijkopleider Dr. Y. Grouwels en aan Dr. M. Ampe voor de zeer enthousiaste hulp en het bijstaan bij de realisatie van dit eindwerk in de praktijk te Genk.
Dankwoord aan M.-L. Baptist voor haar deskundige hulp bij het uitschrijven van dit project.
Bedankt aan mijn echtgenoot en aan mijn kinderen voor de steun en de aanmoediging in het realiseren van dit project.

1. Samenvatting

Context: Vitamine D is belangrijk voor een goede gezondheid, de groei en de versterking van de botten. Het afweersysteem (rijping en differentiatie van sommige cellen) en de remming van het renin-angiotensine systeem (regeling van bloeddruk) zijn afhankelijk van het vitamine D gehalte in het bloed. Vitamine D deficiëntie is universeel en vormt een wereldwijd probleem. Amerikaanse bronnen spreken zelfs van een wereldwijde pandemie. Er zijn geen recente gegevens bekend over de stand van zaken in België.

Onderzoeksvraag: In de praktijk waar ik werk is vitamine D deficiëntie ook gekend, maar er is een probleem, namelijk: het behandelingsschema dat in onze praktijk gebruikt wordt, geeft niet altijd positieve resultaten. Met deze masterproef trachten wij de volgende vragen te beantwoorden. Hoe groot is het probleem in onze praktijk? Wat zijn de gevolgen van vitamine D-deficiëntie? Wat is het meest efficiënte en bruikbare schema voor onze praktijk? Wat is de verdere opvolging voor zulke patiënt door de huisarts?

Methode: Voor het literatuuronderzoek werden volgende databases geraadpleegd: Federale kenniscetrum, CEBAM,BCFI, Minerva, Pubmed/Medline, Cohrane, Sumsearch, Tripdatabase, Guideline Finder UK , National Guideline Clearinghouse. De zoektocht in Pubmed/Medline database begon met het trefwoord: “vitamin d deficiency adults”. Uiteindelijk zijn twintig artikels in de studie opgenomen. De zoektocht naar Engelstalige en Nederlandstalige richtlijnen vanaf 1990 tot en met 2011 leverden verschillende Engelstalige richtlijnen, maar geen duidelijke Belgische aanbevelingen. 90 mensen werden at random in drie groepen verdeeld en met drie verschillende gestandaardiseerde methodes behandeld. Achteraf werden drie groepen vergeleken en de analyse van de vragenlijsten uitgevoerd. De vragenlijst werd ontwikkeld als een instrument om het comfort van de patiënt te meten en om mogelijk storende factoren op te sporen.

Resultaten: In totaal hebben 90 mensen aan het onderzoek deelgenomen, waaruit blijkt dat de allochtone afkomst een risicofactor in onze regio blijft. Alle andere klassieke risicofactoren hadden in onze regio geen invloed op de ernst van vitamine D deficiëntie. Ook blijkt dat vitamine D deficiëntie een fenomeen is dat alle socio-culturele klassen treft. Methode 3, namelijk 50000 IU vitamine D per week gedurende 8 weken, gaf betere resultaten in de normalisatie van de deficiëntie. Bij de multivariate analyse kwamen wij tot de conclusie, dat bij het gebruik van de verschillende referentiewaardes, nl. 20ng/ml of 30ng/ml van 25-hydroxy-vitamine D, de invloed van verschillende variabelen veranderde. De invloed van een positief antwoord op vraag 4, namelijk of de patiënt vitamine D supplementie goed genomen had, bleef ongewijzigd voor beide referentiewaardes. 37 mensen hebben de studie vroegtijdig verlaten. Bij de ondervraging vermeldde een grote groep patiënten drukte als een storende factor, die het gebruik van vitamine D bemoeilijkte. Als onderhoudstherapie wordt 25000 IU om de twee weken aangeraden voor mensen met een chronisch vitamine D tekort. Er wordt ook aangeraden om de suppletie van vitamine D in de zomermaanden verder te zetten. Wij raden aan om geen extra bloedcontroles uit te voeren om het vitamine D gehalte te controleren. Jaarlijks bloedonderzoek is voldoende om vitamine D op te volgen en de kosten te beperken.

Conclusies: Het wordt duidelijk dat de risicofactoren voor vitamine D deficiëntie ook in de tijd geëvolueerd zijn. Milieuvervuiling, industrialisatie, urbanisatie en de moderne levensstijl maken de kans op vitamine D deficiëntie gelijk bij de mensen met een lichte of donkere huid, bij oude of jonge mensen, bij mensen met gewone of specifieke kledinggewoonten. Wij hebben nood aan een duidelijke en aangepaste Belgische richtlijn voor vitamine D-deficiëntie. Een duidelijke richtlijn zal de eerste stap worden in de ontwikkeling van een mogelijk screeningsprogramma. Het juiste evenwicht tussen de zonblootstelling (de dagelijkse behoefte vitamine D te dekken) en huidkanker preventie, is niet duidelijk. In veel gevallen blijft vitamine D tekort nog steeds miskend. De aanpak en de preventie van dit probleem horen bij de zorgverleners van de eerstelijnsgeneeskunde en huisartsen.

Inhoudstafel

1. Samenvatting 2
2. Inleiding 4
   - 2.1 Achtergrond 4
   - 2.2 Onderzoekvragen 4
   - 2.3 Opbouwen van de scriptie 5
3. Literatuuronderzoek 6
   - 3.1 Algemene methode 6
   - 3.2 Specifieke methode 7
   - 3.3 Prevalentie 9
   - 3.4 Synthese, metabolisme Vit D in het lichaam 10
   - 3.5 Bronnen van vitamine D 12
     - 3.5.1 Zonlicht 12
     - 3.5.2 Voeding 13
   - 3.6 Vit D aanbevelingen 14
   - 3.7 Risico factoren 15
   - 3.8 Gevolgen van vitamine D deficiëntie 17
     - 3.8.1 Vitamine D en botmetabolisme 17
     - 3.8.2 Vitamine D en neuromusculaire stelsel 17
     - 3.8.3 Vitamine D en extraskeletale gezondheid 18
     - 3.8.4 Vitamine D en cognitieve functie 18
     - 3.8.5 Vitamine D en longziektes 18
     - 3.8.6 Vitamine D en MS 18
     - 3.8.7 Vitamine D en Diabetes Mellitus type 1 en 2 19
     - 3.8.8 Vitamine D en cardio-vasculaire aandoeningen 20
     - 3.8.9 Vitamine D en kanker 21
   - 3.9 Diagnosis 23
     - 3.9.1 Preventie en behandeling van vitamine D def. 24
4. Praktijksonderzoek 27
   - 4.1 Doel van het onderzoek 27
   - 4.2 Onderzoek methodisch 27
   - 4.3 Resultaten 28
     - 4.3.1 Beschrijving van de populatie 28
     - 4.3.2 Uitkomst 30
       - 4.3.2.1 Analyse van de pre-interventionele resultaten 30
       - 4.3.2.2 Analyse van post-interventionele resultaten 33
       - 4.3.2.3 Lineaire repressie analyse 35
       - 4.3.2.4 Multivariatie analyse 36
5. Discussie 39
6. Praktische richtlijnen 41
7. Besluit 43
8. Bronnen 45

Vitamine D deficiëntie bij volwassenen: behandeling en opvolging bij de huisarts

2. Inleiding

2.1 Achtergrond

Vitamine D is belangrijk voor een goede gezondheid, de groei en de versterking van botten. Door de blootstelling van zonlicht wordt vitamine D in de huid aangemaakt. De meeste voedingsmiddelen bevatten van natuur zeer weinig vitamine D. Een ernstig tekort aan vitamine D kan leiden tot problemen zoals rachitis (bij kinderen) en osteomalacie (bij volwassenen). Ook het afweersysteem (rijping en differentiatie van sommige cellen) en de remming van het renin-angiotensine systeem (regeling van bloeddruk) zijn afhankelijk van het vitamine D gehalte in het bloed.(3,4,7,10)
Vitamine D deficiëntie is een wereldwijd probleem. Volgens sommige bronnen zou in Engeland naar schatting tot 50 % van de volwassenen vitamine D tekort hebben, 16% daarvan vertonen een ernstige deficiëntie.(1) Amerikaanse bronnen spreken zelfs van een wereldwijde pandemie.(2) Er wordt een hogere serumconcentratie van 25-hydroxy-vitamine D gemeten in de Verenigde Staten en Canada. De Scandinavische landen vertonen hetzelfde fenomeen, vergeleken met andere Europese landen.(3) Er zijn geen recente gegevens bekend voor België.
Sommige mensen lopen meer risico op vitamine D deficiëntie, daarom wordt systematische toediening van vitamine D supplementen aangeraden.

In de praktijk waar ik werk is vitamine D deficiëntie ook gekend. Er werd mij verteld dat de prevalentie van vitamine D deficiëntie de laatste tijd enorm is toegenomen.

Het behandelingsschema dat in onze praktijk wordt gebruikt, geeft niet altijd positieve resultaten. Niet alle patiënten reageerden even goed op de voorgeschreven therapie. Er waren enkele extreme gevallen waarbij mega dosissen van vit D waren toegediend en die nog altijd niet in staat waren om het vitamine D gehalte in het bloed te normaliseren.

Met deze masterproef trachten wij de volgende vragen te beantwoorden:

2.2 Onderzoeksvragen

Hoe groot is het probleem in onze praktijk? Wat zijn de gevolgen van vitamine D-deficiëntie?
Wat is de meeste efficiënte en bruikbare substitutietherapie voor vitamine D deficiëntie?
Waar ligt het probleem van falen van onze vertrouwde therapie?
Wat is een verdere opvolging van zulke patiënt door de huisarts?

Het onderzoek werd uitgevoerd in een groepspraktijk in Genk, die voornamelijk met de forfaitaire regeling werkt. Het is een drukke praktijk met een multiculturele patiëntenpopulatie. Er zijn twee specifieke kenmerken die onze praktijk uniek maken: socio-economische kwetsbaarheid en een lage toegang tot sociale- en gezondheidsvoorzieningen van onze patiënten.
Het onderzoek heeft een praktijk-verbeterend karakter en is vooral bestemd voor de vorming van interne aanbevelingen. Inderdaad, de conclusie die wij zullen trekken zou een aanleiding voor de volgende onderzoeken kunnen geven.

2.3 De masterproef is uit drie delen ongebouwd.

In de eerste fase van ons onderzoek hebben wij in de wetenschappelijke literatuur naar de meest mogelijke behandelingen van vitamine D deficiëntie gezocht en geprobeerd mogelijke oorzaken van hun inefficiëntie op te sporen.
Op basis van de resultaten van ons literatuur onderzoek en uit ervaring van mijn collega's hebben wij de vragenlijst en het protocol van het onderzoek ontwikkeld. De vragenlijst dient om het comfort van de patiënt te meten en mogelijke storende factoren aan te duiden.
Tweede fase van ons onderzoek was het praktische gedeelte, waarbij risico groepen werden gescreend. Mensen waarbij vitamine D deficiëntie werd vastgesteld, werden uitgenodigd om vrijblijvend aan het onderzoek deel te nemen. Zij werden in drie proefgroepen verdeeld en later met drie gestandaardiseerde methodes behandeld. Achteraf werd er een vragenlijst ingevuld en een bloedcontrole uitgevoerd.
In de laatste fase werden er analysen gemaakt, conclusies getrokken en aanbevelingen gevormd.

3. Literatuuronderzoek

3.1 Algemene methode

Als huisarts moet men soms wetenschappelijke informatie opzoeken om het juiste antwoord aan de patiënt te verschaffen of om een juiste behandeling op te stellen. Maar niet alle informatie die het internet ons levert is even goed en betrouwbaar. Het is het doel van Evidence-based practice (EBP) om artsen op een snelle en efficiënte manier relevante informatie te geven .
Belgische Nederlandstalige sites waar men wetenschappelijke informatie kan raadplegen: Federale kenniscetrum, CEBAM,BCFI, Minerva. Engelstalige artikels kan men vinden via Pubmed/Medline, Cohrane, Sumsearch, Tripdatabase, Guideline Finder UK , National Guideline Clearinghouse.

5 stappen van EBP
1. Het probleem definiëren
2. Zoeken naar de beste informatie
3. De informatie kritisch evalueren
4. In de juiste context toepassen
5. De resultaten evalueren

In het begin is het heel belangrijk om een juiste PIPOH op te stellen om vervolgens de juiste trefwoorden voor de zoektocht te kiezen.
P – patiënten met vitamine D tekort
I – behandeling met 3 verschillende schema's
P – huisartsen
O – welk schema is het meest efficiënt en bruikbaar
- hoe kan therapietrouw van de patiënt verhoogd worden

H – onze praktijk en andere huisartsen kringen van de stad Genk

Men gaat op zoek via internet naar RCT, Meta-analyse en richtlijnen. Hier werkt het principe van een waterval. Het is de bedoeling dat men met een trefwoord de cascade van een waterval probeert te beperken (niet te breed, maar voldoende genoeg).

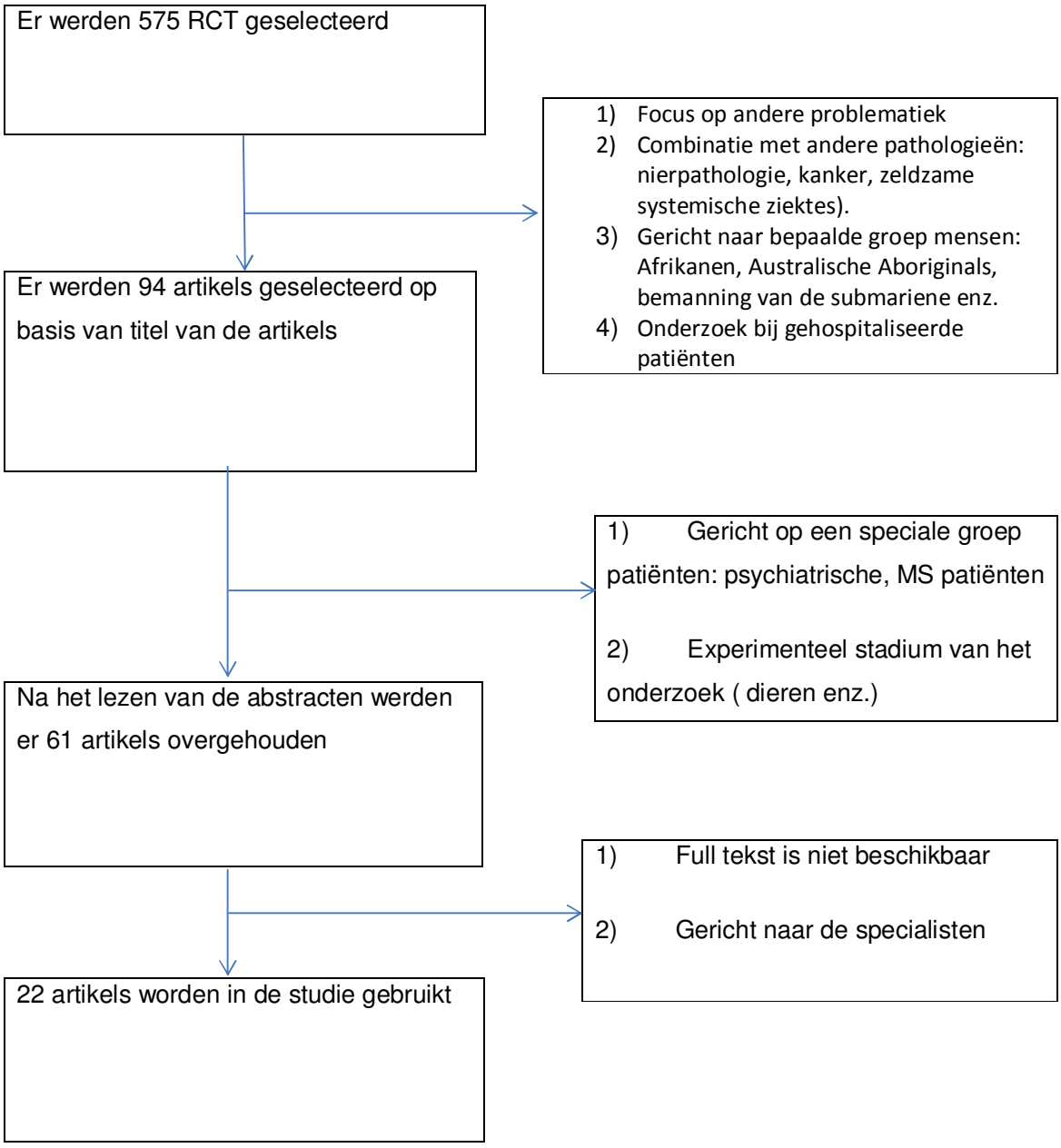
De volgende stap houdt een “eerste selectie” in. Men moet uit duizenden artikels potentiële artikels selecteren voor kritische evaluatie. Na een grondige evaluatie kiest men uiteindelijk enkele artikels uit die in het onderzoek worden opgenomen.
Elk nieuwe zoektocht levert niet alleen een antwoord, maar brengt nieuwe vragen mee.

3.2 Specifieke methode

De zoektocht in Pubmed/Medline database begon met het trefwoord: “vitamin d deficiency adults ” en leverde hierbij 6128 objecten. Gebruik van andere zoektermen gaf Mesh te veel of te weinig artikels. Wij hebben alleen RCT, Meta-analyse geselecteerd. Er waren 575 objecten aangeduid. Na de eerste selectie op basis van de naam van de artikels blijven er 94 artikels voor de tweede selectie over. Na het lezen van abstract bleven er 61 potentiële artikels over. Na het lezen van deze artikels werden uiteindelijk 22 artikels in de studie opgenomen.
Er waren naar mijn mening enkele potentieel interessante artikels, die niet beschikbaar waren voor gratis gebruik.
De zoektocht naar Engelstalige en Nederlandstalige richtlijnen vanaf 1990 tot en met 2011 leverde verschillende Engelstalige richtlijnen, maar geen duidelijke Belgische aanbevelingen. Wegens het gebrek aan een gestandaardiseerde test en internationale consensus over het optimale gehalte vitamine D, is het momenteel niet mogelijk om aanbevelingen te geven i.v.m. screening. Ook op de vraag wie er supplementen moet krijgen, is er voorlopig geen duidelijk antwoord.(5)

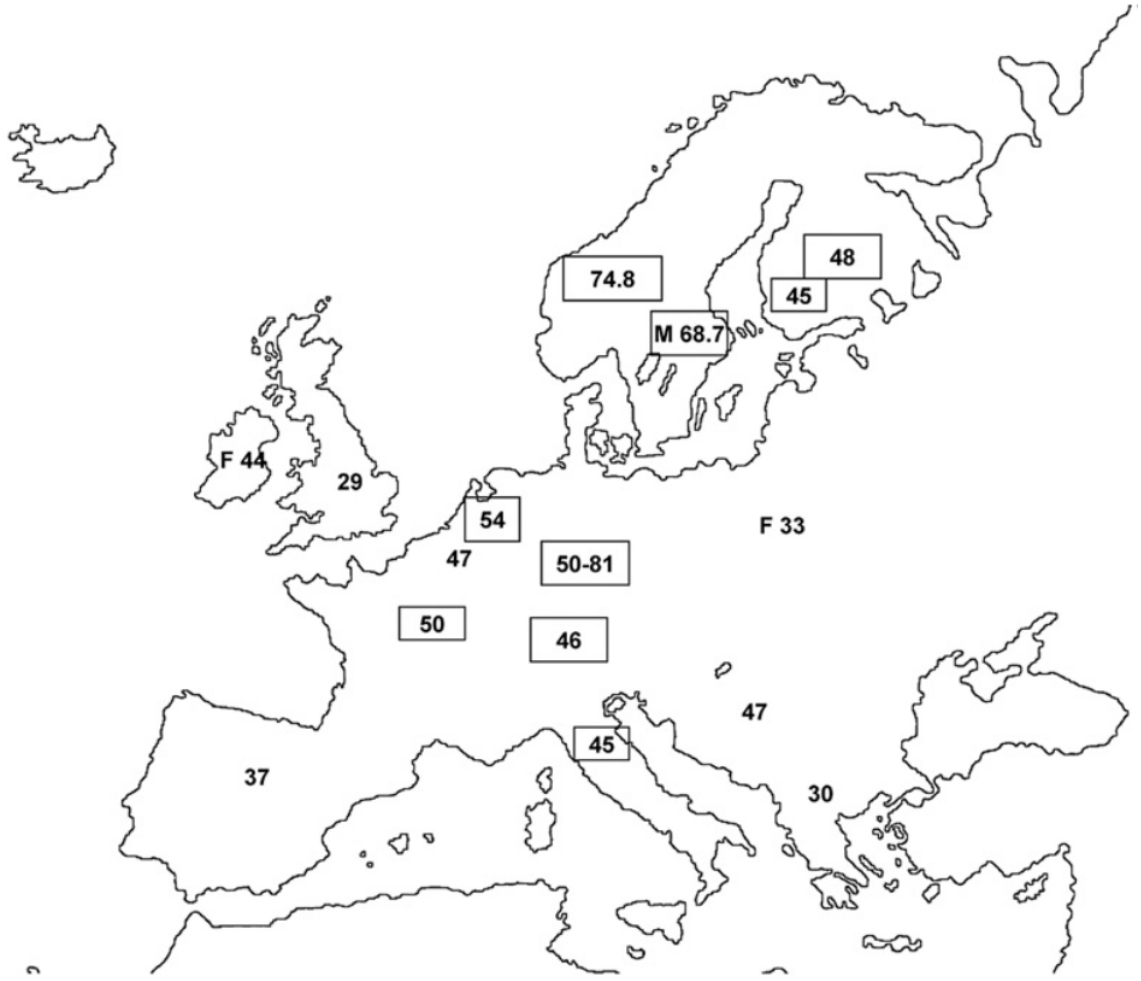
FLOWCHART

Zoektermen: "vitamin D deficiency adults"



3.3 Prevalentie

Hoewel er geen consensus is over het optimale vitamine D gehalte wordt in recente bronnen 50 nmol/L (20 ng/ml) voorgesteld als minimum streefwaarde. Volgens deze definitie (< 50 nmol/L) zou vitamine D tekort in Europa en USA voorkomen bij 40 tot 100% van niet-geïnstitutionaliseerde ouderen, in Nederland zou het over 50% gaan.(5)
Een Belgische studie (Universiteit Luik, 2007) rond vitamine D deficiëntie bij de postmenopauzale osteoporotische vrouwen spreekt over een hoge prevalentie inadequaat vitamine D gehalte bij deze categorie patiënten.(6) Volgens een voorafgaand onderzoek dat in 2010 in een Brusselse huisartsenpraktijk plaatsvond, loopt de prevalentie vitamine D deficiëntie bij sommige categorieën van de patiënten op tot 88%.(7)



Mean serum 25(OH)D levels in Europe. (20)

Studies on vitamin D status in independent elderly populations from several European countries arranged according to latitude (north to south) (Mean values and standard deviations)

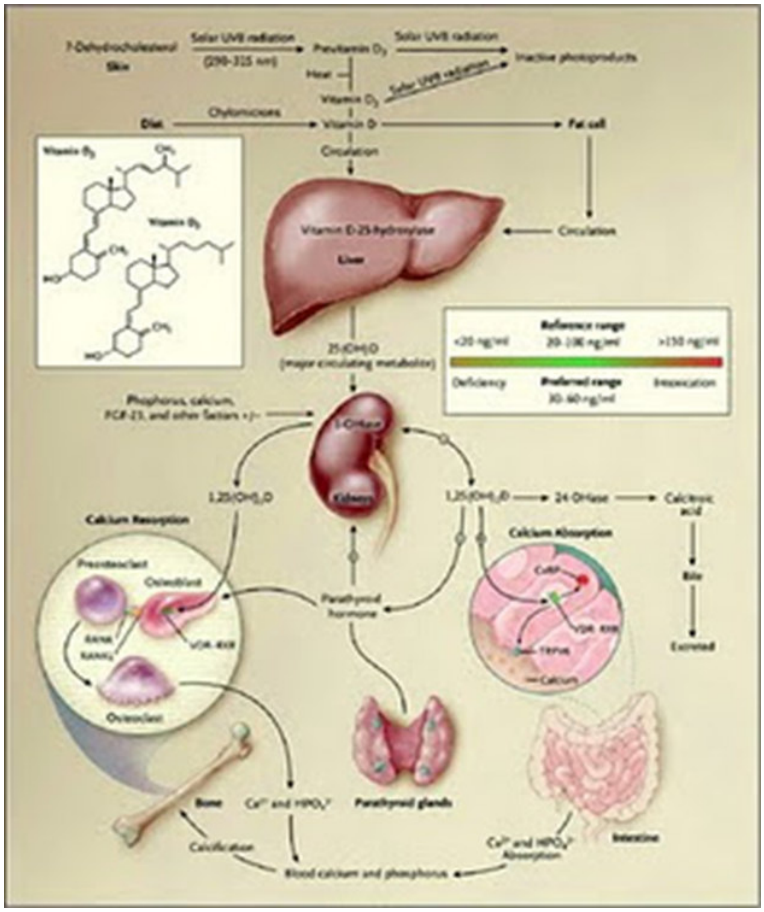
		Age (years)				Serum 25(OH)D (nmol/l)				
Country	Study	Mean	SD	Gender	*n*	Mean	SD	Lower reference limit (nmol/l)	Vitamin D deficiency (%)	Season
Iceland	Sigurdsson *et al.* (2000)	70		F	308	53	20	30	13	Winter
Sweden	Melin *et al.* (1999)	≥80		M	23	70	23	25	4	Winter
				F	81	65	30			
Denmark	Brot *et al.* (2001)	45–58*		F	2016	63		25	7	All the seasons
								50	40	
Republic of Ireland	McKenna *et al.* (1985)	69	5	M, F	30	21		25	21	Winter
The Netherlands	Lips *et al.* (1987)	76	4	M, F	74	33	14	20	16	All the seasons
Belgium	Boonen *et al.* (1997)	72	5	M	40	47	18	30	18	All the seasons
UK	Bates *et al.* (1999)	>65		M, F	approx 800	56	27	12·5	2	All the seasons
								25	8	
Austria	Kudlacek *et al.* (2003)	>60		M	40	57	31	25	26	Winter
				F	65	43	27			
Germany	Scharla *et al.* (1996)	50–80*		M, F	415	43	23	25	24	Winter
France	Chapuy *et al.* (1996)	80	3	F	440	43	25	30	39	Winter
Italy	Bettica *et al.* (1999)	59	8	F	570	45	20	30	28	All the seasons

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.
*Range.

3.4 Synthese, metabolisme Vitamine D in het lichaam

In strikte zin is vitamine D dus geen vitamine omdat het lichaam zelf vitamine D kan aanmaken. Onder invloed van UVB-licht – dezelfde golflengtestralen als diegene die voor huid pigmentatie en veroudering zorgen- wordt 7-dehydrocholesterol in de huid omgevormd tot vitamine D3. Gezien de steroïde structuur is deze molecule niet water-oplosbaar. Transport in het bloed wordt pas mogelijk na binding met een draageiwit (vitamine D bindend proteïne of DBP). Vitamine D3 is op zich weinig actief. Het moet twee extra hydroxylatie stappen ondergaan alvorens het efficiënt kan binden aan zijn receptor (nucleaire vitamine D receptor of DVR). De hydroxylaties vinden plaats met behulp van CYP-ensymes die werken met cytochroom P450 en die zich in verschillende cellen in ons lichaam bevinden. Het grootse deel circulerend vitamine D3 wordt in de lever gehydroxyleerd op de 25-positie door middel van verschillende 2 hydroxylase-enzymen. Dit proces wordt niet gereguleerd: zo goed al alle vitamine D3 die wordt aangemaakt in de huid wordt in de lever omgevormd tot

25-hydroxyvitamine D. De tweede hydroxylatiestap gebeurt in de nieren onder impuls van het 1-alfa-hydroxylase-enzym met als resultaat het actieve molecule 1,25-dihydroxybitamine D3 (calcitriol). In tegenstelling tot de eerste hydroxylatiestap wordt deze tweede en laatste stap zeer strikt geregeld door het parathyroidhormoon (PTH), calcium, de fibroblastgroei factor (FGF) 23 en het 1,25-dihydroxyvitamine D3 zelf (negatieve feedback). Ook de gehydroxyleerde vormen circuleren in het bloed gebonden aan het DBP. (8)

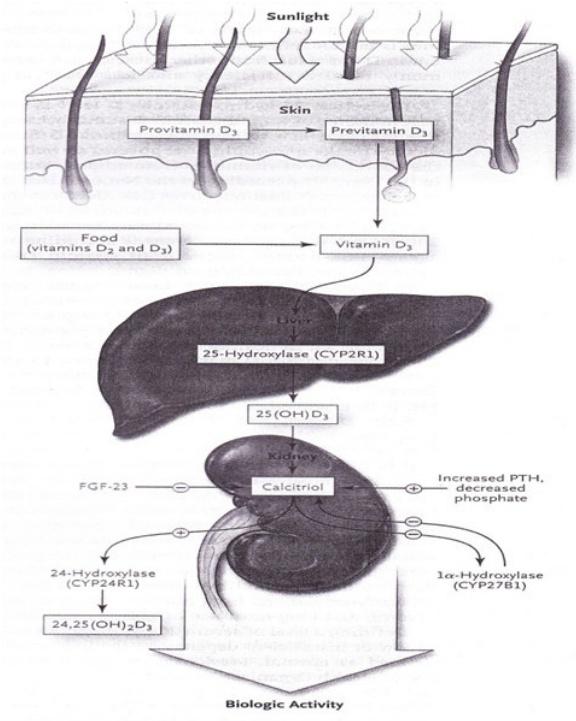


Inactivatie van vitamine D3 en zijn metabolieten gebeurt eveneens via hydroxylatie door CYP- enzymes maar op andere plaatsen in de molecule, vooral op koolstof-24. Daarnaast kunnen ook andere modificaties gebeuren. Inactieve metaboliten komen uiteindelijk in de urine terecht.(8)

3.5 Bronnen van vitamine D

3.5.1 Zonlicht

Zonlicht is onze belangrijkste natuurlijke bron van vitamine D.



Adequate hoeveelheid vitamine D kan geproduceerd worden in het lichaam, tijdens de blootstelling (armen, benen, aangezicht) aan de zon gedurende 10-15 minuten per dag.(9) Dit komt overeen met +/-3000 IU vitamine D. Deze expositietijd stijgt met 60 minuten bij de donkergekleurden.(2)
Sporadisch blootstelling aan zonlicht wordt als voldoende beschouwd bij de algemene bevolking. Dermale productie van vitamine D alleen kan niet voldoen aan de dagelijkse behoefte aan vitamine D bij de bevolking van de EU landen. De EU bevindt zich namelijk op een hoge breedtegraad, van +/-40°N(Madrid, Spanje) tot 64°N(Reykjavik, Iceland). Verschillende studies tonen aan dat dermale productie van vitamine D geografisch afhankelijk is en seizoensgebonden. Luchtverontreiniging, hoge concentratie O3, kwaliteit van de bodem spelen in bepaalde regio ook een belangrijke rol.(3)

3.5.2 Voeding

Vitamine D wordt ook, zij het in veel mindere mate, aangebracht via de voeding. Plantaardige bronnen, vooral fungi en schimmels, leveren vitamine D2 (ergocalciferol). Dierlijke producten, vooral vette vis zoals zalm en makreel, leveren vitamine D3 (cholecalciferol). Boter, room, kaas, lever en eigeel bevatten van nature eveneens wat vitamine D. Moedermelk en koemelk bevatten slechts kleine hoeveelheden vitamine D. De laatste jaren worden ook veel producten tijdens het productieproces “versterkt” met vitamine D (bv. gevitamineerde margarines, bak- en braadproducten, verrijkte ontbijtgranen, zuivelproducten en vruchtensappen).(8)

Naturally present in food (9)

Fresh salmon	100-250 IU per 100 g or 3.5 oz (farmed)
	600-1000 per IU 100 g or 3.5 oz (wild)
Mackerel	80-250 IU per 100 g or 3.5 oz (canned)
Cod liver oil	400-1000 IU per 5 ml or 1 teaspoon
Tuna	41-105 IU per 100 g or 3.5 oz (canned)
	380-690 IU per 100 g or 3.5 oz (fresh)
Sardines	70-360 IU per 100 g or 3.5 oz (canned)
Egg yolk	20-25 IU vitamin each
Mushrooms	18 IU per 100 g or 3.5 oz (white button)
	96 IU per 100 g or 3.5 oz (cooked shiitake)

Vitamin D-fortified foods (Canada)

Cow’s milk	100 IU per 250 ml or 1 cup
Soy or rice milk	80 IU per 250 ml or 1 cup
Some orange juices	100 IU per 250 ml or 1 cup
Margarine	25 IU per 5 ml or 1 teaspoon

3.6 Vitamine D aanbeveling

Dagelijkse blootstelling aan de zon (zonder gebruik van zonnefilters) zou naast de gezonde voeding voor de meeste mensen met blanke huid volstaan om de vitamine D behoefte te dekken. Voorwaarde om de huid onder invloed van de UV-stralen voldoende vitamine D te kunnen laten aanmaken, is dat de zon hoog genoeg aan de hemel staan. In onze contreien is dat maar het geval vanaf de late lente tot de vroege herfst. Voor sommige groepen volstaan de natuurlijke bronnen geenszins of zijn ze niet haalbaar. Zij hebben bijgevolg extra vitamine D nodig. Het betreft kinderen, mensen met een donkere huidskleur, mensen die te weinig of enkel gesluierd buitenkomen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven en 60-plussers.(8)
Verscheidende Amerikaanse aanbevelingen over de dagelijkse behoeften aan vitamine D zijn eensluidend. De Amerikaanse waarden liggen lager, dan de aanbevolen Belgische, Nederlandse of Engelse waarden. Het antwoord hierop ligt waarschijnlijk in een hoger gebruik van voedingssupplementen en producten verrijkt met vitamine D. The Institute of Medicine's raadt voor USA en Canada 200 IU vitamine D voor de kinderen en volwassenen onder 51 jaar. 400 IU is aangeraden voor de gezonde mensen tot 70 jaar en boven 70 jaar is 600 IU optimaal.(2,4,10). De Belgische Hoge Gezondheidsraad raadt aan om vanaf de geboorte een suppletie te voorzien in de vorm van een voedingssupplement van 400 IU per dag bij kinderen en 400-600 IU bij tieners tot de leeftijd van 18 jaar rekening houdend met hun blootstelling aan zonlicht. Bij volwassenen bedraagt de aanbevolen inname 400I IU per dag. Die moet oplopen tot 600 IU per dag bij personen met risico op osteoporose en bij 60-plussers en tot 800 IU per dag bij zwangerschap en tijdens borstvoedingsperiode.(8) In recente herzieningen van U.S. Food and Drug Administration werd de dagelijkse dosis van vitamine D tot 2000 IU verhoogd.(2,10) Belgische aanbeveling adviseert om geen dosis hoger dan 2000 IU vitamine D per dag in te nemen. Waarschijnlijk ligt de dosis waarbij toxiciteit optreedt hoger, maar deze dosis is niet goed gekend.(5)

Mean dietary vitamin D intake in representative samples of independent elderly subjects and dietary vitamin D recommendations in some European countries (intake from supplements are not included)

Country	Survey	Method	Intake (μg/d) Age (years)	Men	*n*	Women	*n*	Recommendation†
Denmark	The Danish Dietary Survey, 1995 (Danish Food Agency, 1996)	7 d record	65–74	3·3	103	4·1	122	Recommended dietary intake: ≥61 years 10 μg/d In DK subjects > 65 years are recommended 10 μg as supplement
			75–80	3·2	44	3·7	64	
Norway	Norkost 1997 (Johansen & Solvoll, 1999)	Food-frequency questionnaire	60–69	5·6	131	4·0	137	
			70–79	6·0	106	4·0	109	
Sweden	Riksmaten 1997–8 (Becker & Pearson, 2002)	7 d record	>65	7·1	65	4·9	58	
France	INCA 1999 (Volatier, 2000)	7 d record	>65		2·5	245*		Recommended dietary intake: Elderly 10 μg/d
The Netherlands	The Third Dutch National Food Consumption Survey 1997–8 (Hulshof *et al.* 1998)	2 d record	>65	4·8	185	3·6	236	Adequate intake: 61–70 years 7·5 μg ≥71 years 12·5 μg Higher recommendations with limited exposure to sunlight and with dark skin colour
Germany	Ernärungsbericht 2000 (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2000)	3 d record	65–74	3·7	361	3·1	503	Population reference intake: ≥66 years 10 μg
			75–84	3·5	126	3·0	285	
			>65	4·1	23	2·6	73	
UK	National Diet and Nutrition Survey. People aged 65 years and over (Finch *et al.* 1998)	4 d record	65–74	4·3	271	3·0	256	Reference nutrient intake: >65 years 10 μg
			75–84	3·8	265	3·0	217	
			>85	3·2	96	2·3	170	10 μg for those confined indoors, irrespective of age

DK, Denmark.
*Intake and no. of subjects for men and women combined.
†Different terms are used, e.g. recommended dietary allowance (RDA), recommended dietary intake, recommended nutrient intake or population reference intake. The recommended intake is defined as the intake of an essential nutrient considered as being adequate to meet known nutritional needs of practically all healthy individuals. The recommended intake is normally calculated as the average requirement + 2 SD. An adequate intake is set instead of an RDA if sufficient scientific evidence is not judged to be available to calculate an estimated average requirement. The average intake is based on observed or experimentally-determined estimates of average nutrient intake by a group of healthy individuals.

3.7 Risico factoren

Vitamine D deficiëntie is dikwijls een gevolg van de samenloop van de verschillende risicofactoren. Men kan individu gebonden factoren (zoals leeftijd, geslacht, medicaties, ziektes enz.) en omgevingsfactoren (zoals zonexpositie, woonplaats, luchtverontreiniging enz.) onderscheiden.

Risk factors for vitamin D insufficiency and deficiency (1)

- Pigmented skin (non-white ethnicity)
- Lack of sunlight exposure or atmospheric pollution
- Skin concealing garments or strict sunscreen use
- Exclusively breast fed
- Multiple, short interval pregnancies
- Elderly, obese, or institutionalised
- Vegetarian (or other non-fish eating) diet

• Malabsorption, short bowel, or cholestatic liver diseaseUse of anticonvulsants,rifampicin, cholestyramine, highly active antiretroviral treatment or glucocorticoids

Uit Amerikaanse studies blijkt dat een lage socio-economische statuut een beschermende factor is. Wat tegen alle verwachtingen ingaat.(11) Want in ons praktijk werd het wel als een risico factor beschouwd. De auteurs hebben hiervoor geen verklaring, maar zij denken dat mensen met minder goed financieel vermogen meer buiten activiteiten moeten verrichten. (werken, verplaatsen enz.).(11)

Independent Predictors of 25(OH)D Deficiency (25[OH]D Levels <17.8 ng/mL) Among 13 331 Adults Older Than 20 Years[a]

Characteristics[a]	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	*P* Value
Age, per 10 y	1.10 (1.04-1.17)	.001
Female sex	2.26 (1.90-2.69)	<.001
Race/ethnicity		
Non-Hispanic black	10.17 (8.13-12.72)	<.001
Mexican American	2.45 (1.96-3.06)	<.001
Other	3.03 (2.18-4.20)	<.001
Diabetes	1.46 (1.16-1.84)	.002
History of CVD	0.87 (0.64-1.18)	.36
Hypertension	0.96 (0.77-1.21)	.74
BMI, per 1 U	1.04 (1.02-1.06)	<.001
Total cholesterol, per 10 mg/dL	0.98 (0.97-1.00)	.01
HDL-C, per 10 mg/dL	1.02 (0.97-1.06)	.44
Use of cholesterol-lowering medications	1.39 (0.85-2.29)	.19
Former smoking	1.09 (0.91-1.31)	.33
Current smoking	1.59 (1.35-1.87)	<.001
Season		
Spring, Apr-Jun	0.67 (0.49-0.92)	.01
Summer, Jul-Sep	0.31 (0.23-0.43)	<.001
Fall, Oct-Dec	0.63 (0.45-0.86)	.005
eGFR <60 mL/min/1.73 m^2	1.05 (0.75-1.47)	.77
Albuminuria >30 mg/g of creatinine	1.26 (0.96-1.64)	.09
CRP >0.021 mg/L	0.96 (0.78-1.20)	.73
Serum albumin, per 1 g/dL	0.93 (0.72-1.21)	.58
Low SES	0.73 (0.60-0.89)	.002
Use of vitamin D supplementation	0.45 (0.36-0.56)	<.001
Moderate physical activity	0.65 (0.53-0.80)	<.001
High physical activity	0.44 (0.32-0.61)	<.001

Vitamine D deficiëntie is een algemeen maatschappelijk fenomeen dat men in bijna alle socio-culturele klassen aantreft. De moderne samenleving en industrialisatie zijn een groot risico factor, waarbij de effecten van andere factoren nog versterkt worden.

3.8 Gevolgen van vitamine D deficiëntie

3.8.1 Vitamine D en botmetabolisme

Chronische zware vitamine D deficiëntie kan bij de baby's en jonge kinderen door slechte mineralisatie van de botten tot een skeletale deformatie lijden en rachitis veroorzaken.(4)
Zonder vitamine D wordt er slechts 10% tot 15% van het ingenomen calcium en 60% van het fosfaat geabsorbeerd. Vanaf een gehalte van 30 ng/ml of lager vitamine D in serum, is er een significante daling intestinale absorptie van calcium en stijging van PTH in het bloed. In de nieren veroorzaakt PTH fosfaturie en tubulaire reabsorptie van calcium. Hoge dosissen PTH veroorzaken ook een activatie van osteoclasten in de beenderen waardoor calcium wordt vrijgemaakt, met osteopenie en osteoporose tot gevolgd. Als zowel de hypocalcemie als de hypofosfatemie verergeren, is het calcium-fosfaat product niet meer adequaat om het been te mineraliseren. Osteoblasten gaan weinig gemineraliseerd collageen afzetten wat leidt tot een matrix die onvoldoende skeletale steun biedt. Hier spreken wij van osteomalacie bij volwassenen. In tegenstelling tot osteoporose, is osteomalacie geassocieerd met geïsoleerde of veralgemeende bot pijn.(7) In een recente studie concludeert Bischoff-Ferrari dat het dagelijkse vitamine D inname in dosis 700-800 IU met of zonder calcium het risico op heupfractuur tot 26% reduceert. Op een niet-vertebrale fractuur loopt dit cijfer op tot 23%, dit alles vergeleken met de placebo groep en de groep die alleen met een calcium supplement werd behandeld.(4)

3.8.2 Vitamine D en neuromusculaire stelsel

Vitamine D bindt zich aan vitamine D receptoren in skeletspiercellen. Ernstige vitamine D deficiëntie is geassocieerd met spierzwakte, pijn ter hoogte van de ledematen en verminderd fysiek functioneren.(7) Een Amerikaanse studie toont, dat 90% van de patiënten van de deelgenomen patiënten aan het experiment met persisterende, niet specifieke musculoskeletale pijn bij de screening vitamine D deficiëntie hadden.(12)
Uit een meta-analyse blijkt dat de combinatie van calcium en vitamine D het risico op heupfracturen verlaagt. Dit is enkel duidelijk bewezen bij geïnstitutionaliseerde vrouwen die dagelijks 700 tot 800 IU vitamine D namen en 1200 mg elementair calcium. Het gaat hier over twee studies met in totaal 3853

patiënten, waarbij het vitamine D gehalte in de interventiegroep bij aanvang van de studie respectievelijk 40 en 21 nmol/L bedroeg. Suppletie met vitamine D (met of zonder calcium) verlaagt tevens het valrisico bij postmenopauzale vrouwen met ongeveer 20%.

3.8.3 Vitamine D en extraskeletale gezondheid

De spreiding van VDR (vitamine D receptor) in het lichaam kan wijzen op naar de belangrijke rol van vitamine D in niet skeletale biologische processen. VDR zijn geïdentificeerd in verschillende celtypes, die normaal niet met calcium metabolisme geassocieerd zijn: hartcellen, maag-darmcellen, pancreas cellen, hersenen cellen, huidcellen, cellen van hormonaal stelsel en immuun systeem.(4)

3.8.4 Vitamine D en cognitieve functie

Er zou een verband bestaan tussen vitamine D deficiëntie en het voorkomen van schizofrenie en depressie.(14)

3.8.5 Vitamine D en longziektes

Mannen en vrouwen met 25-hydroxyvitamin D concentratie boven 35 ng/mL hadden gemiddeld 176 ml meer FEV1. Kinderen van vrouwen, die tijdens hun zwangerschap in grote steden woonden en vitamine D deficiëntie hadden, liepen een verhoogd risico van ontwikkeling van obstructieve longlijden op.(14)

3.8.6 Vitamine D en MS

Vitamine D suppletie verhoogt de serumtransformatie groei factor B1, wat een lange remissie MS kan veroorzaken.(14)

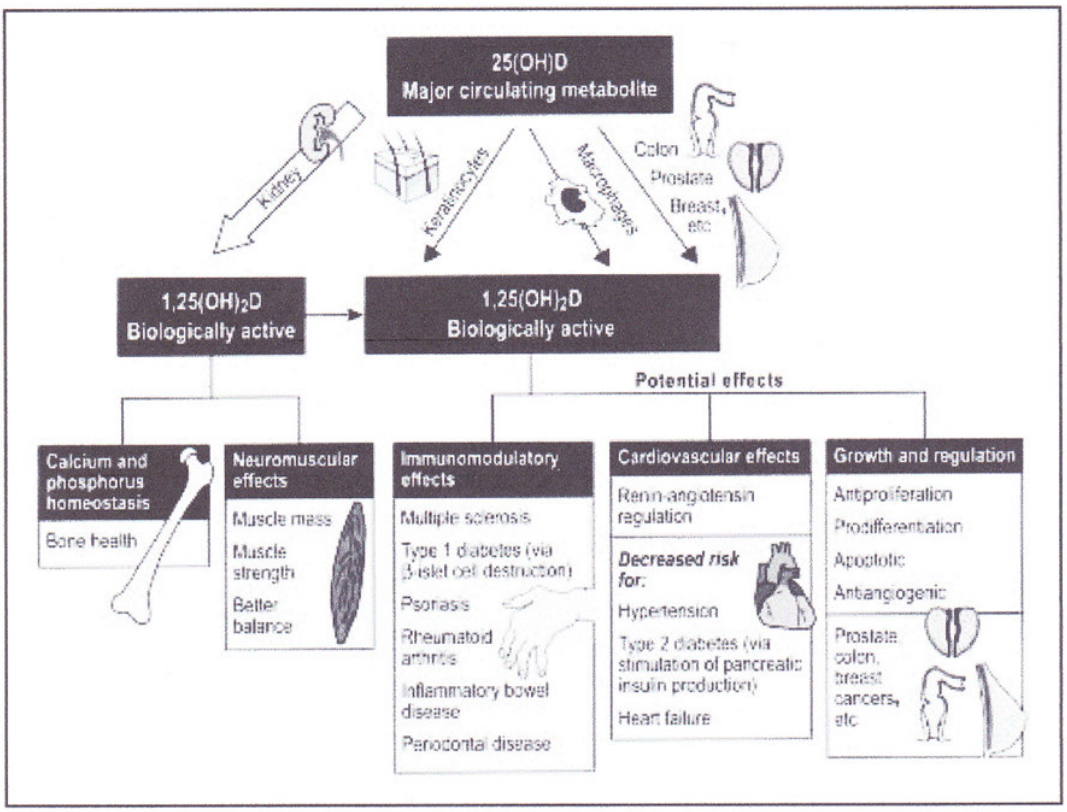


FIGURE 5. Endocrine and autocrine or paracrine functions of 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25[OH]$_2$D). The kidneys serve as the endocrine organ to convert 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) to 1,25(OH)$_2$D. 1,25(OH)$_2$D carries out its calcium-regulating functions for bone health by stimulating intestinal calcium and phosphorus absorption. The circulating levels of 1,25(OH)$_2$D can also potentially influence the activity of other tissues and cells that have a vitamin D receptor (VDR) and have no function in regulating calcium homeostasis and bone health. These include, among others, the heart skeletal muscle, active T and B lymphocytes, breast, colon, and prostate. In addition, a multitude of in vitro studies with human and animal cells have shown that most tissues and cells not only express the VDR but also express the same 1α-hydroxylase as the kidney. Thus, it has been suggested that most cells, including lung, colon, prostate, and breast, locally produce 1,25(OH)$_2$D$_3$ to help regulate a variety of cellular functions including growth and differentiation. This may help explain the epidemiological evidence that sun exposure at lower altitudes and higher serum levels of 25(OH)D are related to a decreased risk of a wide variety of chronic illnesses. It has been speculated that when 25(OH)D levels are above 30 ng/mL this serves as the substrate for the external 25(OH)D$_3$-1α-hydroxylase to produce 1,25(OH)$_2$D in the colon, prostate, breast, and lung to modulate cell growth and reduce risk of the cells becoming malignant.

3.8.7 Vitamine D en Diabetes Melitus type 1 en 2

Verschillende studies suggereren, dat het inname van vitamine D suppletie tijdens de zwangerschap en gedurende eerste levensjaar van het kind, risico op DM type 1 tot 80% doet dalen. Ook is er een verband aangetoond tussen vitamine D deficiëntie en een toegenomen insulineresistentie, verminderde insulineproductie en het metaboolsyndroom. Deze processen liggen aan de basis van de ontwikkeling van DM type 2.(14)

3.8.8 Vitamine D en cardiovasculaire aandoeningen

Verschillende epidemiologische en klinische studies tonen een verband tussen vitamine D deficiëntie en cardiovasculaire ziektes. Dit verband werd door twee grote studies Framingham Offspring Study (met 1739 deelgenomen volwassenen) en Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (met meer dan 13000 deelgenomen volwassenen) bevestigd.(13)

Table 1. Summary of epidemiologic studies that have shown an association between hypovitaminosis D and mortality/cardiovascular events in the general population

Reference	*N*	Population	Follow-up	Key Findings
Dobnig *et al.*, (21) 2008	3258	Single center, referred for coronary angiography	7.7 yr	Lower two quartiles of serum 25(OH)D with higher all-cause and cardiovascular mortality
Giovannucci *et al.*, (56), 2008	18,255	Health Professionals Follow-up Study, men 40 to 70 yr	Up to 10 yr	Adjusted hazards for myocardial infarction compared with 25(OH)D levels ≥30 ng/ml: ≤15, 2.09; 15 to 22.5, 1.43; and 22.6 to 29.9, 1.60
Pilz *et al.*, (57), 2008	3316	Single center, referred for coronary angiography	7.7 yr	Low vitamin D levels associated with increased fatal/nonfatal strokes
Wang *et al.*, (19), 2008	1739	Framingham Offspring Study	5.4 yr	Low serum 25(OH)D levels (<15 ng/ml *versus* ≥15 ng/ml) associated with increased cardiovascular events
Melamed *et al.*, (20) 2008	13,311	Third National Health and Nutrition Examination Survey	8.7 yr	Lowest quartile of serum 25(OH)D (<17.8 ng/ml) with higher all-cause mortality than highest quartile

Leven op een hoger breedtegraad vermeerdert het risico op hypertensie en cardiovasculaire aandoeningen. Vitamine D –deficiëntie is ook geassocieerd met congestief hartfalen en verhoging van de plasmaconcentratie van inflammatoire factors, onder anderen C-reactieve eiwit en Interleukine-10.(14)

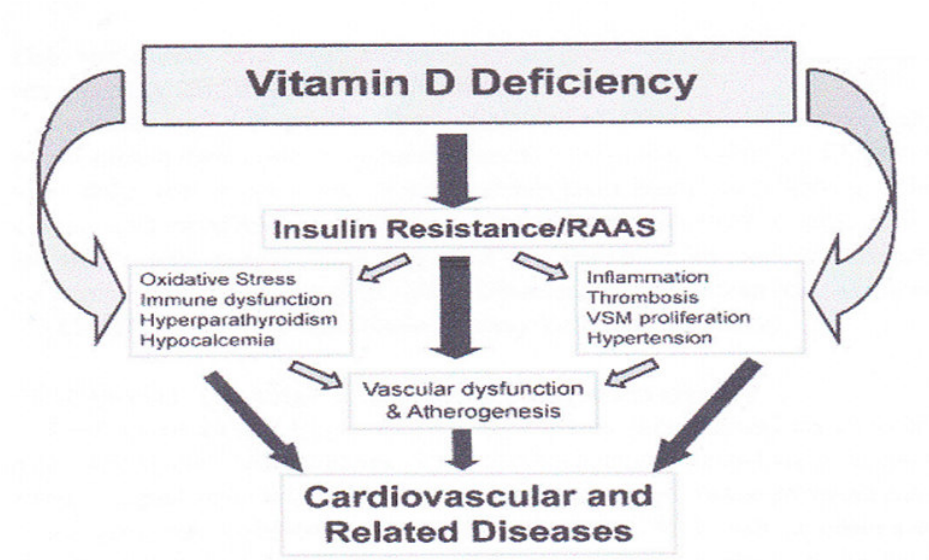


Figure 1. Conceptual model of major pathways through which vitamin D deficiency may lead to CVD.

3.8.9 Vitamine D en kanker

Mensen die op een hogere breedtegraad wonen, lopen meer risico op Hodgkin lymfoom, colon, pancreas, prostaat, adnexen, borst en andere vorm van kanker. Prospectieve en retrospectieve epidemiologische onderzoekstudie toont, dat, indien de concentratie van 25-hydroxyvitamine D in bloed lager is dan 20 ng/ml, het risico op colon, prostaat en borstkanker met 30 à 50% wordt verhoogd. Daardoor stijgt de mortaliteit gelijktijdig.(14) Volgens een Belgische bron, is er geen eenduidige mening over effect van vitamine D op kanker risico. Een recente meta-analyse vond een omgekeerd evenredig verband tussen 25-hydroxyvitamine D-spiegel en de incidentie van colonkanker. Verschillende retrospectieve en prospectieve observationele studies melden dat bij de patiënten met serumspiegel 25-hydroxyvitamine D hoger dan 20 ng/ml (50 nmol/L) risico op colon en prostaat kanker tot 50% of meer gereduceerd worden.(19)

Momenteel lopen nog verschillende studies met betrekking tot prostaatkanker, colonkanker en borstkanker, waarin zowel 1,25-dihydroxyvitamine D3 als analogen in hoge dosissen worden uitgetest. De resultaten zullen nog over ongeveer 3 jaar bekend zijn.(8)

3.9 Diagnosis

Om het vitamine D-gehalte van een patiënt te bepalen, moet men een bloedstaal 25-hydroxyvitamine D aanvragen. 25-hydroxyvitamine D reflecteert het totale vitamine D statuut: gesynthetiseerde in het lichaam en aangevoerde met voeding.(15)

Artsen mogen geen 1,25 hydroxy-vitamine D level meten om hypovitaminose D te diagnosticeren. Dit kan leiden tot een foutieve interpretatie van de vitamine D status, omdat calcitriol niveau vaak normaal of zelfs verhoogd is bij de patiënten met vitamine D deficiëntie, als gevolg van verhoogde PTH gehalte. (19,21)
De 1,25 hydroxy-vitamine D zal pas beginnen te dalen als er een sterk tekort van vitamine D is. (21) Er zijn bovendien nog technische problemen, die ons beletten om 1,25 hydroxy-vitamine D als test te gebruiken. Onder andere: de concentratie van 1,25 hydroxy-vitamine D in het bloed ligt 1000 maal lager dan 25 hydroxy-vitamine D. Dit maakt het technisch veel moeilijker om 1,25 hydroxy-vitamine D te meten. Anderzijds de halfwaardetijd van 1,25 hydroxy-vitamine D is 4 tot 6 uur, bij 25-hydroxyvitamine D is dit 2 tot 3 weken. Een langere halfwaardetijd geeft meer stabiele bloedspiegels, dus een eenmalige bepaling van 25-hydroxyvitamine D geeft een beter beeld van de werkelijke concentratie. De kosten van 1,25 hydroxy-vitamine D bepaling zijn hoger dan van 25 hydroxyvitamine D.(22)

De definitie van insufficiëntie en deficiëntie van vitamine D wordt door bepaalde factoren bemoeilijkt. Ten eerste omdat de meeste klinische labo's de minimale waarde telkens anders definiëren. De minimale waarde varieert van 20 tot 30ng/ml. Ten tweede: de methodes van analyse zijn verschillend: radioimmunoassays, enzsyme – linked assays of, liquid chromatography met massa spectrometrie. Ten derde is 25-hydroxy-vitamine D gehalte afhankelijk van volgende factoren: seizoen, blootstelling aan het zonlicht en voedingsgewoonten. De Belgische Hoge Gezondheidsraad stelt dat het serumgehalte aan 25-hydroxy-vitamine D minstens 20 ng/ml moet bedragen.(8)

De Internationale consensus geeft aan dat de serumstreefwaarden ter ondersteuning van een goede botgezondheid tussen 30 en 75 ng/ml ligt. Serumspiegels tussen 20-30 ng/ml worden beschouwd als insufficiënt, en serumspiegels lager dan 20 ng/ml worden gedefinieerd als deficiënt.(8,16)

Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, health, and disease

Serum 25-OHD concentration*	Vitamin D status	Manifestation	Management
<25 nmol/l	Deficient	Rickets Osteomalacia	Treat with high-dose calciferol
25-50 nmol/l		Associated with disease risk	Vitamin D supplementation
50-75 nmol/l	Adequate	Healthy	Lifestyle advice
>75 nmol/l	Optimal	Healthy	None

*To convert to µg/l divide by 2.5.

(1)

3.10 Preventie en behandeling van vitamine D-deficiëntie

Over preventie en behandeling van vitamine D deficiëntie zijn tot op heden weinig richtlijnen die met elkaar overeenstemmen. De meeste auteurs zijn het er wel over eens dat de dagelijks aanbevolen hoeveelheid 800-1000 IU/d bedraagt.(2, 9, 10,16) Volgens andere bronnen is een dosis van 2000 IU ook veilig voor de behandeling van insufficiëntie en als een onderhoudstherapie.(1, 2, 10,17)

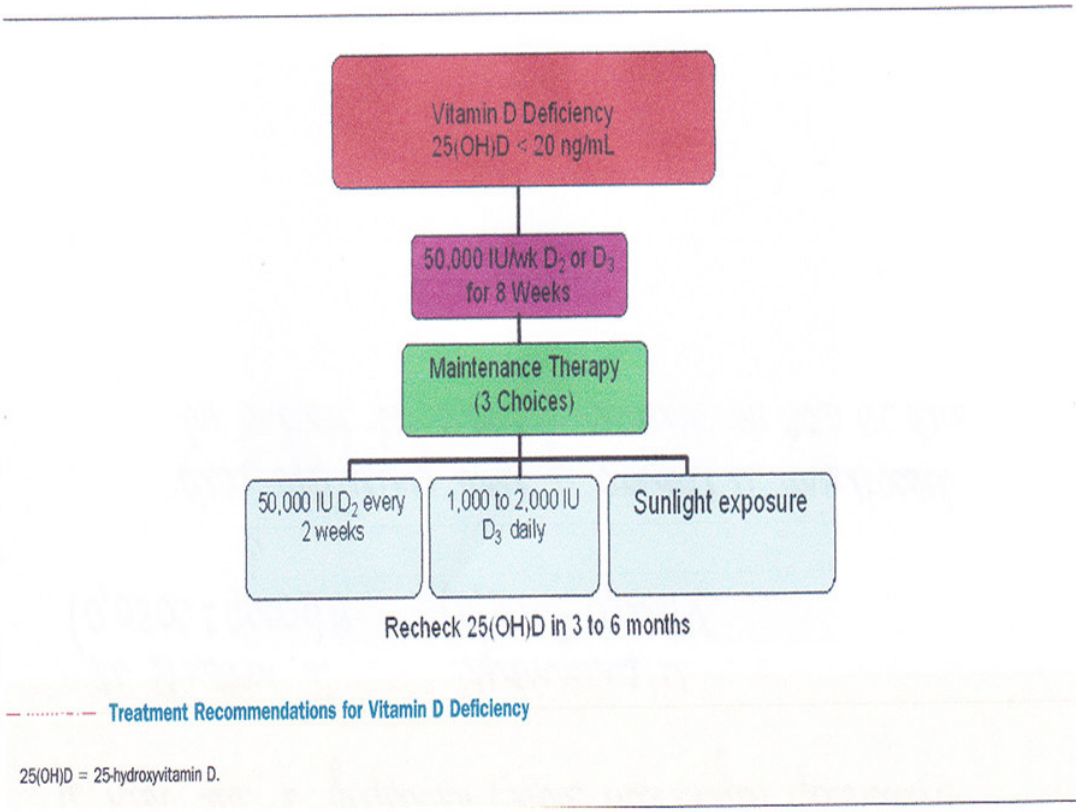
Het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert voor de behandeling van een vastgesteld vitamine-D tekort oraal vitamine D 3 (cholecalciferol) in de vorm van druppels of tabletten in een dosering van 1000-2000 IU per dag. In sommige onderzoeken worden hogere doseringen vermeld zonder dat er bijwerkingen optraden. In één onderzoek werd gedurende 8 weken 50.000 IU per week gegeven met gunstig effect op de correctie van secundaire hyperparathyreoïdie. In een ander onderzoek werd het effect gemeten op het herstel van spierzwakte met parenterale doses cholecalciferol van 100.000 IU per week gedurende vier weken, daarna 100.000 IU per maand gedurende vijf maanden. Na drie maanden was de spierkracht significant verbeterd en na zes maanden vrijwel genormaliseerd. Publicaties over vitamine-D intoxicatie betreffen alleen inname van 40.000 IU of meer vitamine D per dag. De geadviseerde dosering in het Farma-cotherapeutisch Kompas is mogelijk te laag. Er bestaan geen placebogecontroleerde onderzoeken naar de behandeling van vitamine D tekort en deze zullen om ethische redenen ook niet worden verricht.(17)

Engelstalige bronnen adviseren volgende schema: (14)

Table 3. Strategies to Prevent and Treat Vitamin D Deficiency.*

Cause of Deficiency†	Preventive and Maintenance Measures to Avoid Deficiency	Treatment of Deficiency
Children		
Breast-feeding without vitamin D supplementation[28,33,89,104] — up to 1 yr	400 IU of vitamin D_3/day,[1,28,104] sensible sun exposure,[1] 1000–2000 IU of vitamin D_3/day is safe,[1,2,27,75] maintenance dose is 400–1000 IU of vitamin D_3/day[1,2,104]	200,000 IU of vitamin D_3 every 3 mo,[1,105] 600,000 IU of vitamin D intramuscularly, repeat in 12 wk[106]; 1000–2000 IU of vitamin D_2 or vitamin D_3/day[1,107] with calcium supplementation
Inadequate sun exposure[24,29-31,108] or supplementation,[1,28,104-107] dark skin[23] — 1 through 18 yr	400–1000 IU vitamin D_3/day,[1,104,107] sensible sun exposure, 1000–2000 IU of vitamin D_3/day[1,108] is safe,[1,27,75,104,107] maintenance dose is 400–1000 IU of vitamin D/day[1,75]	50,000 IU of vitamin D_2 every wk for 8 wk[1,9]‡
Adults		
Inadequate sun exposure[7,15] or supplementation,[7-20] decreased 7-dehydrocholesterol in skin because of aging (over 50 yr)[7]	800–1000 IU of vitamin D_3/day,[1-3,8,16,21,42] 50,000 IU of vitamin D_2 every 2 wk or every mo,[7,9] sensible sun exposure[7,15,109,110] or use of tanning bed or other UVB radiation device (e.g., portable Sperti lamp),[111-114] up to 10,000 IU of vitamin D_3/day is safe for 5 mo,[27] maintenance dose is 50,000 IU every 2 wk or every mo[7,9]‡	50,000 IU of vitamin D_2 every wk for 8 weeks[9]; repeat for another 8 wk if 25-hydroxyvitamin D <30 ng/ml‡
Pregnant or lactating (fetal utilization,[33] inadequate sun exposure[33,89] or supplementation[33,89])	1000–2000 IU of vitamin D_3/day,[33,89] 50,000 IU of vitamin D_2 every 2 wk, up to 4000 IU of vitamin D_3/day is safe for 5 mo,[33,89] maintenance dose is 50,000 IU of vitamin D_2 every 2 or 4 wk[9]‡	50,000 IU vitamin D_2 every wk for 8 wk[115]; repeat for another 8 wk if 25-hydroxyvitamin D <30 ng/ml‡
Malabsorption syndromes (malabsorption of vitamin D,[2,3,86,87] inadequate sun exposure[2,3,6,7] or supplementation[2,3,6,7])	Adequate exposure to sun or ultraviolet radiation,[7,113] 50,000 IU of vitamin D_2 every day, every other day, or every wk,† up to 10,000 IU of vitamin D_3/day is safe for 5 mo,[27] maintenance dose is 50,000 IU of vitamin D_2 every wk‡	UVB irradiation (tanning bed or portable UVB device, e.g., portable Sperti lamp),[111-114] 50,000 IU of vitamin D_2 every day or every other day‡
Drugs that activate steroid and xenobiotic receptor,[88] and drugs used in transplantation[116]	50,000 IU of vitamin D_2 every other day or every week, maintenance dose is 50,000 IU of vitamin D_2 every 1, 2, or 4 wk‡	50,000 IU of vitamin D_2 every 2 wk for 8–10 wk, or every wk if 25-hydroxyvitamin D <30 ng/ml‡
Obesity[2,7]	1000–2000 IU of vitamin D_3/day, 50,000 IU of vitamin D_2 every 1 or 2 wk, maintenance dose is 50,000 IU of vitamin D_2 every 1, 2, or 4 wk‡	50,000 IU of vitamin D_2 every wk for 8–12 wk; repeat for another 8–12 wk if 25-hydroxyvitamin D <30 ng/ml‡
Nephrotic syndrome[2,3,6,7,91-94]	1000–2000 IU of vitamin D_3/day, 50,000 IU of vitamin D_2 once or twice/wk,[2,94] maintenance dose is 50,000 IU of vitamin D_2 every 2 or 4 wk[2]‡	50,000 IU of vitamin D_2 twice/wk for 8–12 wk[2,94]; repeat for another 8–12 wk if 25-hydroxyvitamin D <30 ng/ml‡
Chronic kidney disease§		
Stages 2 and 3	Control serum phosphate,[6] 1000 IU of vitamin D_3/day, 50,000 IU of vitamin D_2 every 2 wk,[91,94] maintenance dose is 50,000 IU of vitamin D_2 every 2 or 4 wk; may also need to treat with an active vitamin D analog when vitamin D sufficiency is obtained‡	50,000 IU of vitamin D_2 once/wk for 8 wk[91,94]; repeat for another 8 wk if 25-hydroxyvitamin D <30 ng/ml‡
Stages 4 and 5	1000 IU of vitamin D_3/day,[51] 50,000 IU of vitamin D_2 every 2 wk, need to treat with 1,25-dihydroxyvitamin D_3 or active analogue‡	0.25–1.0 μg of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 (calcitriol)[2,6,91,93,94] by mouth twice a day or one of the following: 1–2 μg of paricalcitriol IV every 3 days,[6,91,93,94] 0.04–0.1 μg/kg IV every other day initially and can increase to 0.24 μg/kg, 2–4 μg by mouth three times/wk,[6,91,93,94] or doxecalciferol[6,91,93,94] 10–20 μg by mouth three times/wk or 2–6 μg IV three times/wk

Dit zijn de Amerikaanse aanbevelingen voor behandeling en onderhoudstherapie bij patiënten met vitamine D deficiëntie. Er wordt aangeraden 50000 IU vitamine D2 of D3 per week, gedurende 8 à 12 weken te gebruiken. Wanneer het doel bereikt is, wordt onderhoudstherapie op een van de drie manieren verder gezet. (2)



Treatment Recommendations for Vitamin D Deficiency

25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D.

4. Praktijkonderzoek

4.1 Doel van het onderzoek

Het doel van ons onderzoek was gericht naar de opsporing van de meeste efficiënte en haalbare therapie voor onze patiënten. Er werden 3 gestandaardiseerde methodes in onze praktijk getest. Met hulp van een vragenlijst werden de mogelijk storende factoren opgespoord. Deze storende factoren konden de therapietrouw van de patiënten in negatieve zin beïnvloeden. Op basis van de resultaten werden de aanbevelingen voor onze praktijk gevormd.

4.2 Onderzoeksmethodiek

Ons interventioneel onderzoek is een niet-gecontroleerde gerandomiseerde klinische trial. In ons onderzoek werd geen controlegroep gevormd. De drie groepen werden met elkaar vergeleken.

In onze praktijk werken twee huisartsen en één HAIO. Wij werken met een forfaitaire regeling. Onze praktijk telt ongeveer 1500 patiënten uit een heterogene populatie: naast een meerderheid autochtone patiënten is er ook een grote groep allochtone patiënten.

In de zomermaanden werd het voorbereidingswerk opgestart met de verspreiding van de affiches en flyers en verder werd er ook een informatiehoek opgericht in de wachtzaal.

In de maanden oktober, november en december 2011 werden er 339 patiënten uit de risicogroep op 25-hydroxy-vitamine D en calcemie getest.

Volgende situaties werden als risicofactoren beschouwd:

- Dieet deficiënt aan vitamine D en calcium
- Onvoldoende resorptie van vitamine D bij sommige chronische darmziektes
- Weinig blootstelling aan zonlicht (bedlegerig patiënten, gehandicapten, mensen na een zware ziektes, 65+plussers, mensen die minder actief zijn)
- Mensen met een donkere huid
- Mensen met overgewicht
- Gesluierde vrouwen (met hoofddoek)

Om de groepen vergelijkbaar te maken, werden enkel volwassenen (ouder dan 16 jaar) en relatief gezonde vrouwen en mannen zonder belangrijke nierinsufficiëntie, maar wel met andere acute of chronische pathologiën, opgenomen in ons onderzoek.

De meeste 25-hydroxy-vitamine D bepalingen werden door het Labo Rigo uitgevoerd. Op die manier hebben wij de technisch-storende factoren vermeden (het gebruik van verschillende methodes door de verschillende labo's). Labo Rigo gebruikt een gestandaardiseerde radioimmunoassay methode.

Vitamine D deficiëntie werd gedefinieerd als een serum waarde < 20ng/ml

In de maanden oktober, november en december 2012 werden er 168 patiënten met vitamine D tekort geïdentificeerd en zij werden gevraagd om aan de studie deel te nemen. 133 patiënten uit deze groep gaven een schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek. Uiteindelijk werden 127 patiënten (61 mannen en 66 vrouwen) effectief onderzocht en ondervraagd tijdens het eerste onderzoek. Voor de controle bloedafname meldden zich uiteindelijk 90 patiënten aan.

De drie groepen werden met drie verschillende gestandaardiseerde methodes behandeld.

Eerste methode: 25000 IE PO per week de eerste 4 weken, daarna 25000 IU PO per maand gedurende het najaar en de wintermaanden

Tweede methode: dagelijks 2000 IU gedurende 3 maanden

Derde methode: 50000 IU per week gedurende 8 weken

Na afloop van de behandeling werden de deelnemende patiënten terug getest op 25-hydroxy-vitamine D en calcemie. Bij de controle raadpleging werd een vragenlijst ingevuld. De vragenlijst werd ontwikkeld als een instrument om het comfort van de patiënt te meten en om mogelijk storende factoren op te sporen. Analyse van deze factoren zal ons helpen om een advies te vormen en de therapietrouw van de patiënten te verhogen.

Het einddoel van het onderzoek was het kiezen van de meest efficiënte en gepaste behandeling voor onze praktijk.

Onze praktijk is niet groot genoeg om statistisch relevante cijfers te bereiken en algemene aanbevelingen te vormen. Onze aanbevelingen werden voor plaatselijk en intern gebruik aangeraden.

4.3 Resultaten

Beschrijving van de patiënten populatie

70 vrouwen en 63 mannen, waarvan een groot deel allochtone patiënten, hebben schriftelijk hun toestemming verleend.

Afkomst	Vrouwen	Mannen	%
Autochtoon	32	34	49,62%
Turks/e	21	9	22,56%
Marokaans/e	5	4	6,77%
Spaans/e	1	1	1,50%
Italiaans/e	8	11	14,29%
Grieks/e	1	1	1,50%
Andere	2	3	3,76%

Tabel 1. Kenmerken van de deelgenomen patiënten

Het huidtype is een belangrijke risicofactor. Wij hebben onze patiënten ingedeeld op basis van hun huidtype. De eerste groep mensen (met een blanke huid) bestond uit Vlamingen, Oost- en West- Europeanen. Zuid-Europeanen (Italië, Spanje, Griekenland, Turkije) en Noord-Afrikanen (Marokko, Tunesië, Egypte) vormden een tweede groep: het mediterrane huidtype. De overige personen (met een donkere huidskleur) vormden de derde groep (Afrikanen, Aziaten).

Een grote groep mensen had last van taalproblemen: 54 mensen hadden moeite om te communiceren met de zorgverleners terwijl 73 mensen Nederlands als moedertaal hadden.

Een grote groep van de deelgenomen patiënten heeft een vervangingsinkomen (gepensioneerde, werkzoekende, invaliditeit enz.)

Kolom1	Mannen	Vrouwen
Aantal	*61*	*66*
Gem. leeftijd	*54.32*	*49.61*
Werkende	*23.62 %*	*16.53 %*
Ned. Talig	*29.13 %*	*28.35 %*
HUIDSKLEUR		
Blank(e)	*26.77 %*	*25.98 %*
Mediterraans type 1	*18.11 %*	*21.26 %*
Mediterraans type 2	*3.94%*	*3.15%*
Donkere	*2.36%*	*0%*

Tab 2. Karakteristieken van de bestudeerde populatie

De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 54,32 jaar bij de mannen en 49,61 jaar bij de vrouwen.

Uit tabel 2 blijkt dat minder dan helft van de patiënten, namelijk 23,62% van manen en 16,53% van vrouwen, loontrekkenden zijn. Een andere groep mensen had om de een of andere reden een vervangingsinkomen. Er is een kleine groep mensen zonder eigen inkomen: twee studenten en twee schoolgaande kinderen.

Van de deelgenomen patiënten had 57,5% Nederlands als moedertaal opgegeven. (tab. 2)

In de meeste studies wordt huidtype als een risicofactor werd aangegeven. Om de invloed van deze risicofactor in onze populatie na te gaan, hebben wij onze patiënten in drie groepen verdeeld. Autochtone Nederlandstalige en andere mensen met een lichte huidkleur (West- en Oost Europeanen) vormden een

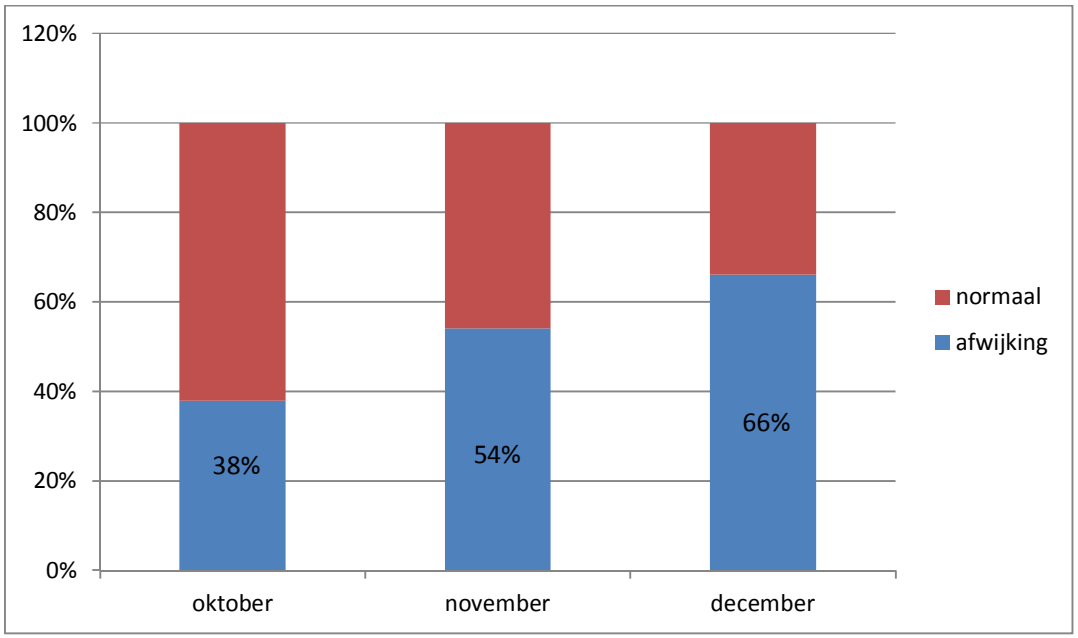
grootste groep, bijna 53%. (tab 2.) Mensen van Zuid Europeaanse afkomst vormden de tweede grote steekproef groep, bijna 39%. Mensen van Noord Afrikaanse afkomst vormden een kleinere groep in het onderzoek: ongeveer 7%. (tab. 2) Mensen met een heel donker type huidskleur vormden 2,36% van de steekproef.(tab. 2)

4.3.2 Uitkomst

4.3.2.1 Analyse van de pre-interventionele resultaten.

In de maanden oktober, november en december 2012 werden er 339 vitamine D metingen uitgevoerd bij de mensen van de risicogroep. Er werden 168 afwijkende vitamine D resultaten geconstateerd, wat in totaal 49,55% van alle vitamine D testen in deze drie maanden bedroeg.

Uit diagram 3 blijkt dat het vitamine D gehalte in het bloed een duidelijke maandelijkse (seizoengebonden) variatie toont.



Diag.3 Maandelijkse (seizoengebonden) variatie van 25-hydroxy-vitamine D

In maanden oktober, november en december 2012 werden er 339 vitamine D bepalingen uitgevoerd bij de mensen van de risicogroep. Er werden 168 afwijkende vitamine D resultaten geconstateerd, wat in totaal 49,55% van alle testen in deze maanden bedroeg.

In de maand oktober werden er 55 afwijkende vitamine D gehaltes genoteerd ten opzichte van 144 totale vitamine D testen. Dit representeert dus 38% van alle testen in deze maand.

In de maand november zag men dat de verhouding tussen het totale aantal en het afwijkende aantal vitamine D testen tot 54% was gestegen. Wij hebben in totaal 124 bloedtesten gedaan, waarvan 66 testen afwijkend waren.

De stijgende trend bleef ook aanhouden in december en deze bedroeg 66%. Er werden 47 afwijkende vitamine D testen genoteerd ten opzichte van 71 totale vitamine bepalingen.

In tabel 4 ziet men dat de steekproef de volgende verdeling van vitamine D tekort in functie van de ernst toonde: de grootste groep van de onderzochte populatie had een deficiëntie vitamine D in de grens tussen 10ng/ml en 19ng/ml. Er waren enkele mensen met een heel lage vitamine D gehalte, namelijk lager dan 10ng/ml. De gemiddelde deficiëntie bedroeg 14,63 ng/ml.

Vitamine D	Freq.	Percent	Cum
Minder dan 20ng/ml	122	96,06	96,06
Minder dan 10ng/ml	5	3,94	100,00
Totaal	127	100,00	
Gemiddelde defic.	14,63		

Tab. 4 Verdeling van Vitamine D tekort in functie van de ernst.

Analyse van de eerste metingen van 25-hydroxy-vitamine D toonde geen statistisch significant verschil van vitamine D deficiëntie tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten (p = 0,5328). Gegevens uit tabel 5 bevestigen dat het fenomeen van vitamine D deficiëntie even vaak voorkomt bij mannen als bij vrouwen.

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	95%Conf.	Interval
Mannen	61	14,606	0,360	2,812	13,886	15,326
Vrouwen	66	14,651	0,404	3,288	13,843	15,459
Comb	127	14,629	0,271	3,057	14,093	15,166

Tab. 5 Lineaire regressie van 25-hydroxy-vitamine D ten opzichte van het geslacht van de patiënt

Diff = mean(1)- mean(2) t= - 0,0825

Ho: diff 0 degrees of freedom = 125

Ha: diff < 0 Ha: diff = 0 Ha: diff > 0

Pr(T<t) = 0,4672 Pr(T>t) = 0,9344 Pr(T>t) = 0,5328

Er is een duidelijk verschil in vitamine D tekort tussen de autochtone en allochtone groep patiënten (p = 0,0003). Allochtone patiënten hadden een significant lager gehalte van 25-hydroxy-vitamine D in het bloed. Dit is ook duidelijk zichtbaar in tabel 6.

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	95%Conf.	Interval
Autochtonen	67	15,492	0,327	2,676	14,839	16,145
Allochtonen	60	13,666	0,411	3,187	12,843	14,490
Comb	127	14,629	0,271	3,057	14,093	15,166

Tab. 6 Lineaire regressie van 25-hydroxy-vitamine D ten opzichte van de afkomst van de patiënt

Diff = mean(1)- mean(2) t= 3,507

Ho: diff 0 degrees of freedom = 125

Ha: diff < 0 Ha: diff = 0 Ha: diff > 0

Pr(T<t) = 0,999 Pr(T>t) = 0,0006 Pr(T>t) = 0,0003

4.3.2.2 Analyse van de post-interventionele resultaten.

Er werden drie gestandaardiseerde methodes bij onze patiënten toegepast.

Eerste methode : 25000 IU PO per week de eerste 4 weken, daarna 25000 IU PO per maand gedurende het najaar en de wintermaanden

Tweede methode: dagelijks 2000 IU gedurende 3 maanden

Derde methode: 50000 IU per week gedurende 8 weken

Er is een onduidelijkheid in het gebruik van een referentie waarde van 25-hydroxy-vitamine D. Sommige bronnen gebruiken 30ng/ml als een minimale aanvaarbare referentiewaarde. Bij andere auteurs ligt grens van een normale waarde bij 20 ng/ml.(1, 6, 8) Bij de meeste analyses gebruikten wij twee referentiewaarden: 20ng/ml en 30 ng/ml van 25-hydroxy-vitamine D.

Uit tabel 7 ziet men dat de grootste groep deelgenomen patiënten, namelijk 84 mensen, een goed resultaat heeft kunnen bereiken. Er waren zes mensen die de doelstelling van 20ng/ml niet hebben bereikt, waarvan één persoon dezelfde concentratie 25-hydroxy-vitamine D na de behandeling toonde als ervoor.

Vitamine D gehalte	Freq.	Percentage	Cum.
Meer dan 30ng/ML	55	61,11	61,11
Minder dan 30ng/ml	29	32,22	93,33
Minder dan 20ng/ml	5	5,56	98,89
Minder dan 10ng/ml	1	1,11	100,00
Toataal	90	100,00	

Tab. 7 Stijging van 25-hydroxy-vitamine D in de functie van van outcome

Er zijn 37 mensen die de studie vroegtijdig verlaten hebben. Het vertrouwde schema 1: namelijk 4 ampullen D-cure gedurende de eerste maand en verder 1 ampul per maand, gaf minder goede resultaten in de stijging van 25-hydroxy-vitamine D, maar de therapietrouw van deze groep patiënten was opvallend hoog.(zie tab 8)

	Autocht Man	Autocht Vrou	Allocht Man	Allocht Vrou	Totaal
Methode 1		3		3	6
Methode 2	5	4	4	6	**19**
Methode 3	4	1	5	2	12

Tab. 8 Aantal mensen die de studie vroegtijdig verlieten.

Bij de ondervraging vermeldde een grote groep patiënten drukte als een storende factor, die het gebruik van vitamine D bemoeilijkte.

4.3.2.3 Lineaire regressie analyse

Bij het gebruik van **20 ng**/ ml als referentie waarde, noteerden wij de volgende resultaten:

Vit D geh.	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Totaal
> 20 ng/ml	34 40,48% 97,14	21 25,00% 91,30	29 34,52% 90,62	84 100% 93,33
< 20 ng/ml	1 16,67% 2,86	2 33,33% 8,70	3 50,00% 9,38	6 100% 6,67
Totaal	35 38,89%	23 25,56%	32 35,56%	90 100%

Tab. 9 Vergelijking van de drie methodes met referentie waarde 20ng/ml

Uit tabel 9 blijkt dat de drie methodes even effectief zijn om een minimale normale waarde van 25-hydroxy-vitamine D (20 ng/ml) te bereiken.

Uit tabel 10 blijkt dat grootste gemiddelde stijging van 25-hydroxy-vitamine D in het bloed geconstateerd werd bij methode 3.

	Mean voor	Mean post	Diff
Methode 1	14,77	30,08	15,31
Methode 2	14,34	29,91	15,56
Methode 3	15,46	38,59	**23,12**

Tab.10 Gemiddelde stijging van 25-hydroxy-vitamine D per methode met referentie waarde 20ng/ml

Om het statistisch te bevestigen voeren wij nu een links eenzijdige test uit. Hiervoor moeten we eerst het gemiddelde van methode 3 standaardiseren ten opzichte van het gemiddelde van methode 2. Dus:

$$\frac{x-\mu}{s/\sqrt{n}} = \frac{-23{,}12+15{,}56}{16{,}19/\sqrt{32}} = -2{,}64$$

Als we nu α=0.05 stellen dan zien we dat voor onze 31 vrijheidsgraden de kritieke t-waarde -1.7 bedraagt. We zien dus dat -2,64 in absolute waarde groter is dan onze -1,7 en we dus mogen aannemen dat methode drie beter is dan methode twee. Hieruit volgt dan ook meteen dat methode drie beter is dan methode 1 omdat het gemiddelde bij methode 1 nog lager ligt dan het gemiddelde van methode 2. Methode drie is dus de beste methode.

4.3.2.4 Multivariate analyse

Bij een multivariate analyse hebben wij methode 3 als referentiepunt gebruikt. Wij hebben het effect van de twee andere methodes ten opzichte van de 3de methode geanalyseerd: Bij de multivariate analyse is de mogelijke invloed van verschillende factoren op de stijging van 25-hydroxy-vitamine D in het bloed onderzocht.

Uit de logistische regressieanalyse met een referentie waarde **20 ng/ml** van 25-hydroxy-vitamine D in het bloed, komen wij tot de volgende conclusies: dat de afkomst van de patiënt, zijn moedertaal en zijn antwoord op vraag 4, namelijk of de patiënt vitamine D goed genomen heeft, onafhankelijk gerelateerd zijn met het al dan niet bereiken van een waarde van 20 ng/ml na behandeling. De keuze van de methode had ook een invloed op de stijging van 25-hydroxy-vitamine D.

Gain	Coef.	Robust Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
Methode 1	-7.459	3.002	-2.48	**0.015**	-13.431	-1.487
Methode 2	-7.844	3.424	-2.29	**0.024**	-14.666	-1.043
Origine	-9.461	4.233	-2.23	**0.028**	-17.882	-1.040
Moedertaal	9.007	4.096	2.20	**0.031**	0.859	17.155
Vraag 4	-10.066	4.199	-2.40	**0.019**	-18.419	-1.712
_cons	35.364	8.145	4.34	0.000	19.164	51.565

Tab. 11 Multivariate analyse met referentie waarde 20ng/ml

Uit tabel 11 blijkt dat een positief antwoord op vraag 4, namelijk of de patiënt vitamine D goed genomen heeft, de grootste invloed op de stijging van 25-hydroxy-vitamine D in het bloed heeft. (coef – 10,066)

De afkomst van de patiënt heeft ook een invloed op de stijging van 25-hydroxy-vitamine D. Men constateert dat de autochtone patiënten meer kans hebben op een goede uitkomst dan allochtone patiënten (coef – 9,461)

De moedertaal heeft in mindere mate dan de bovenvermelde variabelen invloed op een stijging van 25-hydroxy-vitamine D in het bloed (coef – 9,007). Indien de patiënt Nederlands als zijn moedertaal heeft, stijgt kans op een goede uitkomst in de normalisatie van 25-hydroxy-vitamine D in het bloed.

Methode 1, namelijk eerste maand wekelijks 25000 IE en andere maanden 25000 IE per maand, (coef – 7,459) en methode 2, namelijk 2000 IE vitamine D per dag gedurende 3 maanden, (coef – 7,844) zijn ongeveer even slecht ten opzichte van methode 3, namelijk 50000 IE vitamine D per week gedurende 8 weken.

Andere variabelen toonden geen statistisch significante correlatie met een goede uitkomst van de behandeling. Huidtype (p=0,0951), geslacht (p=0,1633), BMI (p=0,1870) hadden geen invloed op de betere neutralisatie van 25-hydroxy-vitamine D deficiëntie in het bloed.

Inkomen (p=0,7093) en leeftijd (p=0,3101) van de patiënten speelden ook geen rol in de stijging van 25-hydroxy-vitamine D in het bloed.

Indien wij de logistische regressieanalyse met referentie waarde **30 ng/ml** hebben onderzocht, komen wij tot volgende conclusies: dat de afkomst van de patiënt en zijn moedertaal hun positieve invloed op de stijging van 25-hydroxy-vitamine D verliezen.

gain	Coef.	Robust Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
Methode 1	-7.672	3.034	-2.54	**0.013**	-13.686	-1.659
Methode 2	-7.629	3.312	-2.30	**0.024**	-14.216	-1.043
Vraag 4	-10.320	4.673	-2.21	**0.030**	-19.613	-1.028
_cons	34.412	5.523	6.23	0.000	23.431	45.395

Tab. 12 Multivariate analyse met referentie waarde 30ng/ml

Een positief antwoord op vraag 4, namelijk of de patiënt vitamine D goed genomen heeft, blijft cruciaal voor een goede uitkomst van de stijging 25-hydroxy-vitamine D. Indien we referentiewaarde 30 ng/ml beschouwen blijkt dat de invloed van een positief antwoord op de vraag 4 stijgt(coef.-10,320), ten opzichte van het gebruik van referentie waarde 20 ng/ml (coef.-10,066).

5. Discussie

Uit ons onderzoek blijkt dat vitamine D deficiëntie een fenomeen is dat alle socio-culturele klassen treft.(zie tab 1,2 3,4) Waarschijnlijk maken de moderne levensstijl en de urbanisatie de kans op vitamine D deficiëntie bij de allochtonen en autochtonen gelijk. Gebruik van fotoprotectoren in de cosmetica en verzorgingsmiddelen en een actieve campagne tegen huidkanker, verminderen de effecten van de zon.

Typische risicofactoren zoals een donker huidtype (p=0,0951) en hoge BMI (p=0,1870) waren in onze regio niet gerelateerd aan lagere 25-hydroxy-vitamine D en hadden geen invloed op de betere/slechtere uitkomst.

De meeste bronnen duiden een vrouwelijk geslacht aan als een risicofactor (11), wat niet door onze studie werd bevestigd. In onze studie hadden mannen evenveel vitamine D tekort als vrouwen (p=0,5328).

Wij constateerden ook dat de allochtone populatie van onze studie een significant lager 25-hydroxy-vitamine D gehalte in het bloed had ten opzichte van de autochtone groep (p=0,0003)

Het goede gebruik van vitamine D supplementen maakte een groot verschil in de stijging van 25-hydroxy-vitamine D.(zie tab 9,10) Het positief antwoord op vraag 4, namelijk of de patiënt D-cure goed genomen heeft, speelde een cruciaal rol voor de stijging van 25-hydroxy-vitamine D.

Er is een duidelijk overwicht voor methode 3 (50000 IE per week, gedurende 8 weken) ten opzichte van de twee andere methodes.(zie tab 9,10) Bij de eerste methode werd gedurende de eerste maand 25000 IE per week ingenomen, daarna 25000 IE per maand. Bij de tweede methode werd dagelijks 2000 IE ingenomen.

Er is een fenomeen in onze studie, waarvoor wij geen duidelijke verklaring kunnen vinden. Het is de verandering in de invloed van sommigen variabelen, die gecorreleerd is aan referentie waarde. Waarom verliezen de moedertaal en

het afkomst van de patiënt hun invloed op de uitkomst, wanneer de referentie waarde 25-hydroxy-vitamine D in het bloed tot 30 ng/ml opgetrokken is?

Er waren 37 mensen die studie vroegtijdig verlieten. Vooral mensen die druppeltjes moesten gebruiken, stapten vroegtijdig uit de studie. Uit een latere ondervraging bleek dat de tweede methode, namelijk 25 druppeltjes per dag gedurende 3 maanden, moeilijk en omslachtig is om te gebruiken.(zie tab 12) Vooral de prijs van de medicatie en een slecht werkende pipet beletten het gebruik van druppeltjes.

Bij de ondervraging vermeldde een grote groep patiënten drukte als een storende factor, die het gebruik van vitamine D bemoeilijkte.

5.1 Beperkingen van deze studie

Uiteraard zijn er een aantal beperkingen aan onze studie.

De deadline van het onderzoek werd niet altijd zorgvuldig nageleefd door de patiënten. Er waren patiënten die voor de controle bloedafname wat later gekomen zijn. Zij hadden dus een therapievrije periode, die waarschijnlijk een invloed op hun 25-hydroxy-vitamine D gehalte in het bloed heeft gehad.

De antwoorden op sommige vragen van de vragenlijst waren opvallend instemmend. Achteraf dachten wij dat een zelfstandige anonieme invulling van de vragenlijst de objectiviteit zou kunnen verhogen.

De patiënten gingen bij het gebruik van D-cure (drinkampullen) creatief om met de onaangename smaak van deze medicatie. De medicatie werd in sap of in melk gedaan en zelfs ingenomen op een klontje suiker of met koffie. Mogelijk veranderde dit de farmacokinetiek of zelfs de eigenschappen van D-cure.

Onze praktijk is geen representatieve Belgische huisartsenpraktijk. Er zijn bepaalde eigenschappen die onze praktijk uniek maken.

De financiële last van het onderzoek werd voor een groot gedeelte door de patiënten zelf gedragen. Enerzijds verhoogt dit de objectiviteit van ons onderzoek. Anderzijds schrikt deze extra uitgave de patiënten af.

6. Praktische richtlijn

Deze richtlijn is enkel van toepassing voor volwassenen.

Aanbevolen Belgische dosissen liggen gevoelig lager in vergelijking met de dosissen die door de Engelstalige richtlijnen worden aanbevolen.(2,14)

Volgens Belgische aanbevelingen (van het wzc formularium 2011, ISBN 90-74889-02-6.) wordt het aanbevolen om tussen april en oktober dagelijks minstens een kwartier overdag buiten te zijn. Het blootstellen van hoofd en handen zou al voldoende zijn. Gedurende de rest van het jaar is de hoeveelheid vitamine D in het lichaam afhankelijk van de in de zomer opgebouwde reserves en de inname uit de voeding (vette vis en eierdooiers). In het kader van fractuurpreventie wordt er 800 IE dagelijks aangeraden bij geïnstitutionaliseerde ouderen. Er wordt geadviseerd om de dosis te beperken tot 2000 IE vitamine D per dag.(5)

Enerzijds blijkt uit de praktijk dat ons vertrouwde schema, namelijk 4 ampullen D-cure de eerste maand en 25000 IE de andere maanden, niet volstaat om het therapeutisch gehalte van vitamine D in het bloed te onderhouden.

Anderzijds blijkt uit ons onderzoek dat methode 3, namelijk wekelijks 50000 IE gedurende 8 weken, de beste resultaten gaf in een neutralisatie van het tekort.

Als onderhoudstherapie wordt 25000 IE om de twee weken aangeraden voor de mensen met een chronisch vitamine D- tekort. Er wordt ook aangeraden om de suppletie van vitamine D in de zomermaanden verder te zetten. Zo kan men een verwardheid met stoppen en heropstarten van vitamine D therapie vermijden.

Wij raden aan geen extra bloedcontrole uit te voeren om het vitamine D gehalte te controleren. Jaarlijks bloedonderzoek om een of andere redenen is voldoende om vitamine D op te volgen en de kosten te beperken. De test zelf kost 4,67 EUR(B-600), maar met het forfait dat het laboratorium per bloedafname aanrekent, bedraagt de prijs van het onderzoek ongeveer 25 EUR. Dit bedrag wordt volledig terugbetaald, maar het is dus een kost voor de gezondheidszorg. Door de vitamine D concentratie te bepalen tijdens een bloedafname die omwille

van een of de andere redenen voorgeschreven is, kan men de meerkost van het forfait neutraliseren.(7)

Ten slotte nog een klein woordje over de kostprijs van de behandeling van vitamine D tekort. De behandeling kan gebeuren met ampullen D-cure, maar het is goedkoper om gelullen van 50000 IE magistraal voor te schrijven. Deze worden terugbetaald bij patiënten met mucoviscidose. Zelfs de volledige prijs is voordeliger dan het gebruik van de ampullen D-cure. Tien gelullen van 50000 IE komen neer op maximaal 9 EUR, terwijl ampullen D-cure van 25000 IE 4 EUR kosten. Dat betekent meer dan het dubbele van de prijs van de gelullen.(7)

7. Besluit

Vitamine D deficiëntie is wereldwijd een enorm probleem. De klassieke opvattingen dat vitamine D enkel een rol speelt in het vormen van sterke botten en tanden, is niet meer actueel. De rol van vitamine D is in werkelijkheid veel breder, zeker in de preventie van cardiovasculaire pathologie, oncologische ziektes en locomotorische problemen.

Het wordt duidelijk dat de risicofactoren voor vitamine D deficiëntie ook in de tijd geëvolueerd zijn. Milieu vervuiling, industrialisatie, urbanisatie en moderne levensstijl maken de kans op vitamine D deficiëntie gelijk bij de mensen met een lichte of donkere huid, bij oude of jonge mensen, bij mensen met gewone of specifieke kledinggewoonten.

Wij hebben nood aan een duidelijke en aangepaste Belgische richtlijn voor vitamine D-deficiëntie. Een duidelijke richtlijn zal de eerste stap worden in de ontwikkeling van een mogelijk screeningsprogramma.

Het juiste evenwicht tussen zonblootstelling om de dagelijkse behoefte vitamine D te dekken en huidkanker preventie, is niet duidelijk.

Het zou interessant zijn om een onderzoek omtrent vitamine D deficiëntie uit te voeren in de ontwikkelingslanden, waar de invloed van grootschalige risicofactoren, namelijk milieuverontreiniging, urbanisatie, moderne levensstijl, beperkt is.

In dit kleinschalig onderzoek komt ook de algemene trend naar voor, dat een interventioneel onderzoek van veel factoren afhankelijk is en met beperkte middelen moeilijk uitvoerbaar is.

In veel gevallen blijft vitamine D tekort nog steeds miskend. De aanpak en de preventie van dit probleem horen bij de zorgverleners van de eerstelijnsgeneeskunde en huisartsen.

8. Bronnen:

1. Simon H S Pearce en al. “Diagnosis and management of vitamin D deficiency” clinical review; BMJ/ 16 january 2010/ volume 340

2. John H. Lee, MD, James H. O’Keefe et al. “Vitamin D Deficiency. An Important, Common, an Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor?” Journal of the American College of Cardiology; Vol. 52, No. 24, 2008

3. Lars Ovensen, Rikke Andersen et al. ”Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries” Proceedings of the Nutrition Society (2003), 62. 813-821

4. Michael F. Holick, PhD, MDv“High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implication for Health” Review; Mayo Clin Proc. March 2006;81(3): 353-373

5. VZW Farmaka, Geneesmiddelenbrief; “Vitamine en mineralen” jaargang 17, nr. 3, september 2010

6. Audrey Neuprez, Olivier Bruyere, Julien Collette and Jean-Yves Reginster “ Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women” BMC Public Health 2007, 7:64 doi: 10.1186/1471-2458-7-64

7. Anne-Sophie De Canniere “Vitamine D-deficientie in een multiculturele huisartspraktijk” MANAMA 2010, ICHO

8. Pr. Dr. C. Mathieu, Pr. Dr. A. Verstuyf “Vitamine D een wondermiddel ?” Nutrinews nr 4/2010; p 10-15

9. Advisory Committee “Vitamin D Testing Protocol”; Guidlines & Protocols; Effectieve Date:October 1, 2010

10. Teresa Kulie, MD, Amy Groff, DO, et al. “Vitamin D: An Evidence-Based Review” JABFM November-December 2009; Vol. 22 No. 6; p. 698-706

11. Michal L. Melamed, MD, MHS; Erin D. Michos, MD, MHS et al. “25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population” Arch Inter, Med. 2008; 168(15): 1629-1637

12. Grigory A. Plotnikoff, MD, MTS, and Joanna M. Quigley, BA “Prevalence of Severe Hypovitminosis D in Patient with Persisten, Nonspecific Musculoskeletale Pain”; Mayo Clin Proc. 2003; 78: 1463-1470

13. Jorge N. Artaza, Rajnish Mehrotra et al; “Vitamin D and the Cardiovascular System”; Clin J Am Soc Nephrol 4: 1515-1522, 200. Doi: 10.2215/CJN.02260409

14. Michael F. Holick, MD., Ph. D; “Vitamin D Deficiency” Review Article; N Engl J Med 2007; 357:266-81.

15. Clifford J. Rosen, M.D.”Vitamin D Insufficency” Clinical Practice; N Engl J Med 2011; 364:248-54.

16. Paula Bordelon, DO; Maria V. Ghetu, MD et al. ”Recognition and Management of Vitamin D Deficiency”; Am Fam Physician; 2009; oct; 15;80(8): 841-846

17. Klinische les:” Vitamine-D-deficiëntie, niet alleen bij migrantenvrouwen”; Huisarts en Wetenschap, jaargang 2001, nummer 10:450-452

18. “Tijd voor een beter gebruik van medicijnen” Aanbevelingen voor een samenhangende en gecoördineerde aanpak van therapietrouw, NHG 2008, Utrecht

19. Kurt A. Kennel, MD; Matthew T. Drake, MD, PhD; and Daniel L. Hurley, MD; “Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat”; Mayo Clin Proc. 2010;85(8):752-758

20. Natasja M. van Schoor, Ph.D, Senior Epidemiologist, Paul Lips, Ph.D, M.D, Professor of Endocrinology; “Worldwide vitamin D status”; Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011) 671–680

21. http://courses.washington.edu/bonephys/opvitD.html

22. http://www.laborigo.be/html/extranet/index.asp