Vitamine D-deficiëntie in een doorsnee Belgische huisartsenpraktijk

Isabel Van Daele, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. An De Sutter

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

1. Voorwoord

Graag een woord van dank voor mijn promotor Prof. Dr. An De Sutter voor de goede opvolging, advies en hulp bij de statistische verwerking van de resultaten en het schrijven van deze masterproef. Daarnaast een woord van dank voor mijn praktijkopleiders Dr. Annemarie Adriaenssens voor haar steun en hulp bij het verzamelen van de gegevens en Dr. Christine Beirens en Dr. Goedele Heyrman voor hun begrip en steun. Ik wil graag Wim Bruggeman bedanken voor zijn Excell-les, Kim Van Royen voor het nalezen van deze masterproef en Mevr. Nathalie Pons voor het vertalen van het informatieformulier voor de patiënt. Ten slotte wil ik mijn medestudiegenoten, Daphné Coigné en Elise De loof en mijn familie bedanken voor hun steun, begrip en tips.

2. Abstract

Inleiding

Vitamine D is een veel besproken onderwerp in de literatuur en in de media. In de praktijk waar ik tijdens mijn 1ste jaar HAIO werd opgeleid, bepaalde men regelmatig 25-OH-vitamine D. Ik heb dit onderwerp gekozen omdat er veel controverse bestaat over de bepaling van vitamine D in de huisartsenpraktijk.

Methode

Literatuuronderzoek: Wat is de beste test om vitamine D te bepalen in de huisartsenpraktijk? Wat is de meerwaarde van deze vitamine D-bepaling?
Retrospectief onderzoek: Wat is de prevalentie van vitamine D-deficiëntie in een doorsnee Belgische huisartsenpraktijk en welke risicofactoren zijn belangrijk?

Resultaten

25(OH)D-analyse op een serumbuis is een accurate methode om als huisarts de vitamine D-status van de patiënt te bepalen. De labotest en de levels zijn echter niet gestandaardiseerd. De gevolgen van vitamine D-deficiëntie op het bot zijn goed bestudeerd in tegenstelling tot andere gesuggereerde gevolgen zoals musculaire, neuropsychiatrische en metabole gevolgen of de gevolgen voor het immuunsysteem en het risico op kanker. Een vitamine D-bepaling is enkel aangewezen bij risicogroepen en is duur. Uit het retrospectief onderzoek blijkt dat 67,3% van de patiënten vitamine D-deficiënt was. Het dragen van een sluier, een donkere huidskleur en het seizoen zijn significante risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie. De laatste twee zijn ook onafhankelijke risicofactoren. In de literatuur worden er nog meer risicofactoren beschreven. Er bestaat geen gestandaardiseerde richtlijn voor de aanpak van vitamine D-deficiëntie. Blootstelling van de huid aan de zon is de belangrijkste bron van vitamine D en het is aangeraden patiënten hierover en over de voeding te sensibiliseren. Vitamine D3-supplementen zijn effectiever dan vitamine D2-supplementen. 700-800 IE/dag zou effectief zijn voor ouderen ter preventie van vallen indien ze vitamine D-insufficiënt zijn en samen met calcium ter preventie van breuken. Indien een patiënt bewezen vitamine D-deficiënt is en niet zwanger suggereert men een oplaaddosis met 50.000 IE 1x/week gedurende 6 tot 8 weken en opnieuw een 25(OH)D-bepaling na ± 3 maanden. Daarna zou een onderhoudsdosis aangewezen zijn om het vitamine D-gehalte op peil te houden. Een dosis van 800 IE/dag wordt aangeraden voor de behandeling van vitamine D-insufficiëntie. Bij zwangere vrouwen wordt een dagelijkse dosis aanbevolen. Vitamine D-intoxicatie komt zelden voor. Er bestaan tegenstrijdigheden over de veilige bovengrens van 25(OH)D en de hiermee gepaard gaande dosis.

Besluit

Vitamine D-deficiëntie is een wereldwijd probleem ook in de doorsnee Belgische huisartsenpraktijk. Significante risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie zijn het dragen van een sluier, een donkere huidskleur en het seizoen (de herfst tot en met de winter). De laatste twee zijn eveneens onafhankelijke risicofactoren. Verder onderzoek naar standaardisatie en het opstellen van internationale richtlijnen voor de huisarts zijn noodzakelijk om dit probleem correct aan te pakken.

3. Inhoudsopgave

Inhoud

1. Voorwoord ..... A

2. Abstract ..... B

3. Inhoudsopgave 1

4. Inleiding 2

5. Literatuuronderzoek 3

- Onderzoeksvraag 3
- Methode 3
- Resultaten 3
  - ❖ Wat is de beste manier om vitamine D te bepalen in de huisartsenpraktijk? 3
  - ❖ Wat is de meerwaarde van een vitamine D-bepaling? 6

6. Retrospectief onderzoek 15

- ❖ Prevalentie van vitamine D-deficiëntie 17
- ❖ Risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie 17
- ❖ Onafhankelijke risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie 26

7. Discussie 28

- Literatuuronderzoek 28
  - ❖ Reflecties 28
  - ❖ Sterktes en zwaktes 29
- Retrospectief onderzoek 29
  - ❖ Reflecties 29
  - ❖ Sterktes en zwaktes 30
- Andere bedenkingen 30

8. Besluit 30

9. Implementatie in de praktijk 31

10. Referenties 33

11. Bijlagen I

- Bijlage 1: Informatieformulier voor de patiënt I
  - ❖ Nederlandse versie I
  - ❖ Franse versie II

4. Inleiding

Vitamine D is een veel besproken onderwerp in de literatuur en in de media. In de praktijk waar ik tijdens mijn 1ste jaar HAIO werd opgeleid, bepaalde men regelmatig 25-OH-vitamine D en detecteerde men patiënten met vitamine D-deficiëntie en -insufficiëntie. Ik heb dit onderwerp gekozen, omdat er zoveel controverse bestaat over de bepaling van vitamine D in de huisartsenpraktijk. Is vitamine D-deficiëntie echt een probleem in België? Moeten we als huisarts meer alert zijn en meer vitamine D-bepalingen uitvoeren? Of is dit een dure test, die geen meerwaarde biedt of niet accuraat genoeg is in de huisartsenpraktijk?

Vitamine D komt voor onder twee vormen: vitamine D3 of cholecalciferol, van dierlijke origine en vitamine D2 of ergocalciferol, van plantaardige of microbiële origine. Vitamine D3 in het menselijk lichaam kent een dubbele herkomst: de endogene synthese in de diepe huidlagen onder invloed van UV-stralen vanuit 7-dehydrocholesterol en, in mindere mate, de voeding: vette vis zoals makreel, zalm en tonijn, bepaalde margarines en eierdooiers.
Twee opeenvolgende hydroxylaties, eerst in de lever tot 25-hydroxy-vitamine D en vervolgens in de nieren tot 1,25-dihydroxy-vitamine D, zijn nodig om vitamine D te activeren. De vitamine-activiteit is uitgedrukt in µg vitamine D of IE vitamine D per dag. 1µg vitamine D stemt overeen met 40 Internationale Eenheden (IE) vitamine D [14].
Vitamine D wordt in de literatuur met evidentie gelinkt aan osteoporose. Daarnaast zouden er ook associaties bestaan met een verhoogd risico op kanker, cardiovasculaire ziekte, multiple sclerose, rheumatoïde arthritis, diabetes, enzovoort.

Dr. De Cannière maakte reeds een masterproef over vitamine D-deficiëntie in een multiculturele praktijk. Mijn retrospectief onderzoek naar de prevalentie van vitamine D-deficiëntie en de mogelijke risicofactoren wordt uitgevoerd in een doorsnee Belgische huisartsenpraktijk. Deze praktijk bestaat voor 19,3% uit allochtonen en voor 80,7% uit autochtonen. Naast het retrospectief onderzoek wil ik een literatuuronderzoek doen om dieper in te gaan op de testmogelijkheden voor het bepalen van vitamine D in de huisartsenpraktijk.

De onderzoeksvraag van de masterproef is:

1/ <u>Literatuuronderzoek:</u> Wat is de beste test om vitamine D te bepalen in de huisartsenpraktijk? Wat is de meerwaarde van deze vitamine D-bepaling?

2/ <u>Retrospectief onderzoek:</u> Wat is de prevalentie van vitamine D-deficiëntie in een doorsnee Belgische huisartsenpraktijk en welke risicofactoren zijn belangrijk?

5. Literatuuronderzoek

▪ Onderzoeksvraag

Wat is de beste manier om vitamine D te bepalen in de huisartsenpraktijk en wat is de meerwaarde van een vitamine D-bepaling?

▪ Methode

De artikels werden opgezocht via Cebam, Minerva en Pubmed. De limieten waren een tijdsperiode tot maximum 10 jaar terug, artikels over volwassenen, Engelstalig en vrij verkrijgbaar of online te consulteren via Web of Science. Volgende onderzoekstermen werden gebruikt: vitamin(e) D + richtlijnen (guidelines), vitamin D-deficiency, + riskfactors, 25 hydroxy-vitamin D + test.

▪ Resultaten

❖ Wat is de beste manier om vitamine D te bepalen in de huisartsenpraktijk?

• Welke waarde laten we het best bepalen in het bloed?

De beste manier om te bepalen of een persoon vitamine D (vitamine D= vitamine D2 en vitamine D3) deficiënt is, is het meten van het circulerend 25 hydroxy-vitamine D-gehalte in het bloed [6,8,13,37,38]. 25(OH)D, dat geproduceerd wordt in de lever, is de meest voorkomende vorm van vitamine D in het bloed. De halfwaardetijd van 25(OH)D is 2 weken. Na hydroxylatie in de nieren wordt 25(OH)D omgezet in zijn actieve metaboliet 1,25 dihydroxyvitamin D. Het 1,25(OH)2D-gehalte is echter geen goede determinant om de vitamine D-status te bepalen. Redenen zijn: de halfwaardetijd is slechts 4u, de concentratie in het bloed is 1000x kleiner dan deze van 25(OH)D en de belangrijkste reden als een persoon vitamine D-deficiënt wordt, compenseert het lichaam dit door een stijging van de secretie van het parathyroïd hormoon. Dit stimuleert de productie van 1,25(OH)2D in de nieren. Dus als een patiënt vitamine D-deficiënt wordt, daalt zijn 25(OH)D gehalte, maar blijft zijn 1,25(OH)2D gehalte gelijk of stijgt het. Daarom kan men 1,25(OH)2D niet gebruiken om de vitamine D-status te bepalen. Het kan namelijk de artsen misleiden en doen denken dat mensen vitamine D-sufficiënt zijn, terwijl zij een ernstige vitamine D-deficiëntie hebben [6].

• Definitie van vitamine D-deficiëntie

Er bestaat geen consensus over de optimale 25(OH)D-waarde in het bloed. De waarden schommelen naargelang het seizoen waarin de vitamine D-bepaling plaats vindt. Een 25(OH)D-waarde van minder dan 20 ng/ml (50 nmol/l) definiëren de meeste experten als vitamine D-deficiënt. 25(OH)D en PTH zijn omgekeerd geassocieerd tot het 25(OH)D een

waarde bereikt van 30 à 40 ng/ml (75 à 100 nmol/l). Vanaf dit punt bereikt het PTH een plateau. Daarnaast neemt het calciumtransport toe van 45 naar 65% bij vrouwen wiens 25(OH)D gehalte stijgt van 20 ng/ml naar 32 ng/ml (50 naar 80 nmol/l). Naar aanleiding van deze gegevens beschouwt men een 25(OH)D-gehalte tussen de 21 en de 29 ng/ml (52 en 72 nmol/l) als vitamine D-insufficiënt en een waarde van 30ng/ml of meer als vitamine D-sufficiënt [1,19,25]. Deze waarden zijn gebaseerd op de invloed van vitamine D op het botmetabolisme. Het is nog onduidelijk welke waarden sufficiënt zijn om andere nadelige gevolgen tegen te gaan zoals verzwakking van de spieren, verhoogd valrisico, enzovoort [17]. Het labo waar we mee samenwerken gebruikt de RIA-kit van DiaSorin voor hun 25(OH)D-bepalingen. Hollis toonde aan dat de levels die hierboven vermeld worden, geschikt zijn voor bepalingen met de DiaSorin. Daarom baseren we ons verder in deze masterproef op deze waarden [26].

• Wat is de beste test om 25(OH)D te bepalen in het bloed?

Het is voor fabrikanten geen eenvoudige opgave om een accurate methode te ontwikkelen om 25(OH)D te bepalen in het bloed. Het lipofiele karakter van 25(OH)D, de sterke binding aan het vitamine D-bindend eiwit en andere matrix-afhankelijke invloeden zijn complicerende factoren. Daarnaast is het bestaan van twee relevante vormen van 25(OH)D, die slechts één dubbele binding en methyl-groep van elkaar verschillen: 25(OH)D2 en 25(OH)D3, eveneens een complicerende factor [40].

Volgende testen zijn voor handen om 25(OH)D te bepalen in het bloed:

- ***Competitive protein-binding assay***

Deze test wordt nog zelden toegepast, omdat het resultaat vaak een overschatting is van het circulerende 25(OH)D gehalte in het bloed. Daarnaast is het met deze test bijna onmogelijk om 25(OH)D2 te detecteren en gaat het om een ingewikkelde procedure, waardoor het uitvoerbaar aantal testen per dag gelimiteerd is [26, 27].

- ***Radioimmunoassay: RIA en ELISA***

DiaSorin commercialiseerde de RIA-test waarmee ons laboratorium werkt.
Het is de eerste test die de US Food and Drug Administration goedkeurde voor de diagnose van vitamine D-deficiëntie. Deze test gebruikte men wereldwijd in de meeste grote studies om het normaal circulerend 25(OH)D gehalte te definiëren. De DiaSorin is tot op heden de enige RIA-test die een totaal 25(OH)D gehalte bepaalt. Geautomatiseerd kan deze machine 180 stalen per uur verwerken. Dit voldoet aan de eisen van grote laboratoria.

Er bestaan testen gebaseerd op de ELISA procedure om 25(OH)D te bepalen, maar ze werden amper beschreven of gecommercialiseerd [26, 27].

- ***Direct physical detection methods: HPLC en LC/MS***

HPLC (high-performance liquid chromatography) wordt gezien als de gouden standaard, omdat de reproduceerbaarheid hoog is. Deze test heeft enkele nadelen: het bestaat uit een ingewikkelde procedure en het vereist een relatief grote hoeveelheid staal. De bepaling gaat traag en deze test is niet toepasbaar in een groot laboratorium dat meer dan 10.000 bepalingen doet per dag. Daarnaast is de apparatuur zeer duur.

LC/MS (liquid chromatography-mass spectrometry) wordt beschouwd als een aanvaardbare test om circulerend 25(OH)D te bepalen. Wanneer men de test goed uitvoert, gaat het om een zeer accurate testmethode. De apparatuur is echter zeer duur en de bepaling gaat traag, wat beperkingen geeft voor grote laboratoria. Daarnaast detecteert deze test een inactief isomeer van 25(OH)D3, waardoor het 25(OH)D3 gehalte vooral bij pasgeborene overschat wordt. De LC/MS-test is de meest gebruikte test naast de RIA-test.

Zowel de HPLC als LC/MS bepalen 25(OH)D2 en 25(OH)D3 apart.[26, 27] Hollis beschreef echter dat dit klinisch geen meerwaarde heeft ten opzichte van een totale 25(OH)D-bepaling. Het is eerder verwarrend voor de artsen [26].

- ***Geautomatiseerde 25(OH)D analyses***

Er zijn drie geautomatiseerde 25(OH)D immunoassays beschikbaar: Elecsys/Modular, Liaison en iSYS. In een studie van Rossum werden deze drie assays vergeleken met een referentie LC/MS-methode voor de afzonderlijke bepaling van 25(OH)D3 en 25(OH)D2. De immunoassays zijn niet in staat om de 25(OH)D-concentraties apart te kwantificeren. Ook zijn ze in het algemeen minder specifiek voor 25(OH)D3 omdat zij kunnen kruisreageren met onder meer 25(OH)D2 en 24,25-dihydroxyvitamine D3. Uit analyse kwam naar voren dat de Liasion en de Modular een systematische onderschatting geven van de 25(OH)D concentratie ten opzichte van de LC-MS/MS-methode. De Modular had de slechtste correlatie met de LC-MS/MS methode, de iSYS de beste op de voet gevolgd door de Liaison [40].

Voor elke test geldt dat de accuraatheid en de reproduceerbaarheid voor een groot deel afhangen van de ervaring en de capaciteiten van het individu die de test uitvoert.[27] Binkley et al. bevestigde dit in hun studie. Zij raden aan om de RIA te gebruik voor 25(OH)D-bepalingen tot andere methodes verder uitgewerkt en gevalideerd zijn [39].
Elke test heeft zijn praktische beperkingen. Er bestaat een opmerkelijk verschil tussen de 25(OH)D eindresultaten van de verschillende testen op hetzelfde staal. Er is momenteel geen standaard voor de methode waarop 25(OH)D bepaald moet worden. Dit is een reden waarom de levels niet gestandaardiseerd zijn. Het is moeilijk om grote studies met elkaar te vergelijken indien zij verschillende testen gebruiken om het vitamine D-gehalte te bepalen [28].

• Is deze bepaling op een accurate manier mogelijk in de huisartsenpraktijk?

Men deed een studie rond de stabiliteit van 25(OH)D3. Er werd aangenomen dat 25(OH)D2 een vergelijkbare stabiliteit heeft aangezien de moleculen weinig verschillen. Bloedstalen werden op verschillende manier opgeslagen en getransporteerd, bijvoorbeeld: op -20°C, op 4°C, op kamertemperatuur, in het donker, blootgesteld aan artificieel licht. 25(OH)D3, dat gebonden is aan het vitamine D-bindend proteïne, blijkt na analyse van de verschillende stalen zeer stabiel te zijn. De verschillen tussen de resultaten zijn niet significant. 25(OH)D3 kan dus correct bepaald worden op een serumbuis die maximum 3 dagen bewaard is op kamertemperatuur. Tot 7 dagen is de bepaling correct als het bloed bewaard werd op 4°C [24].

❖ Wat is de meerwaarde van een vitamine D-bepaling?

• Gevolgen van vitamine D-deficiëntie

Gevolgen voor het botmetabolisme: osteoporose en osteomalacie

De meest bestudeerde functie van vitamine D is het behouden van de serumcalcium concentraties binnen fysiologisch aanvaardbare grenzen. Een patiënt met vitamine D-deficiëntie kan onvoldoende calcium absorberen uit de voeding. Om de normale concentraties van serumcalcium te behouden zal een patiënt zijn PTH stijgen als hij vitamine D-deficiënt is. Hierdoor worden de osteoclasten geactiveerd, die calcium vrijstellen uit het bot en daardoor de serumcalciumconcentratie normaliseren. Dit leidt tot botdemineralisatie wat resulteert in osteomalacie of osteoporose bij volwassenen en een verhoogd risico op fracturen. Een collageen botmatrix die onvoldoende gemineraliseerd is, zal vocht opstapelen. Dit zorgt voor een expansie van het periost rond de matrix. Het periost bevat zenuwen die een pijnlijk gevoel in de beenderen kunnen veroorzaken [6,25]. Patiënten met deze symptomen worden vaak verkeerd gediagnosticeerd met fibromyalgie, CVS of myositis. Men neemt aan dat 40-60% van de patiënten met fibromyalgie vitamine D-deficiënt zijn [6].

Musculaire gevolgen: atypische spierpijn en spierzwakte

Vitamine D werkt in op de spieren door te binden aan specifieke vitamine D-receptoren in de menselijke spiercellen. Ernstige vitamine D-deficiëntie kan leiden tot myopathie wat zich uit in spierzwakte en –pijn. Dit is reversibel eens men met vitamine D-supplementen start [9,25].

In verschillende studies met oudere personen, die een hoog risico hadden op vitamine D-deficiëntie verbeterden vitamine D-supplementen de spiersterkte, functie en evenwicht op een dosis-gerelateerde manier. Deze voordelen vertaalden zich in een risicoreductie op vallen bij oudere personen [9]. Minerva publiceerde een meta-analyse van RCT's die het nut van vitamine D (700 tot 1000 IE per dag) voor de preventie van vallen bij ouderen bevestigt [20].

Neuropsychiatrische gevolgen: parkinson, MS, cognitieve achteruitgang, schizofrenie en depressie

Vitamine D-deficiëntie zou een verhoogd risico kunnen geven op parkinson, multiple sclerosis, schizofrenie, cognitieve achteruitgang en depressie [22,25].

Uit een observationele studie bleek dat het innemen van één multivitaminepreparaat met 400 IE vitamine D per dag het risico op multiple sclerosis met ongeveer 40% zou verminderen [8].

Llewellyn et al. besloten uit hun population-based prospectieve studie dat ouderen met een laag 25(OH) D-gehalte in een tijdsperiode van 6 jaar een hoger relatief risico hebben op cognitieve achteruitgang. Deze associatie bleef significant zelfs na correctie voor verschillende storende variabelen. Verder onderzoek is aangewezen om dit te bevestigen [18].

Gevolgen voor het immuunsysteem: RA en tuberculose

Leventis beschreef in zijn review dat patiënten met reumatoïde artritis door een behandeling met vitamine D-supplementen de opstoten en ziekte-activiteit zouden kunnen verminderen. Er is echter meer onderzoek nodig om dit te bevestigen [17].

Uit een prospectieve cohorte studie bleek dat het innemen van één multivitaminepreparaat met 400 IE vitamine D per dag het risico op RA met ongeveer 40% zou verminderen [8].
Een observationele studie concludeerde dat patiënten met vitamine D-deficiëntie een hoger risico zouden hebben op een besmetting met tuberculose. Het zou eveneens meer kans geven op de agressieve vorm van tuberculose [25].

Metabole gevolgen: diabetes mellitus en het metabool syndroom
Uit observationele studies bleek dat vitamine D- en calciumdeficiëntie de glycemiewaarden negatief kunnen beïnvloeden. Daarnaast zag men dat vitamine D-supplementen gecombineerd met calcium een beter glucosetolerantie opleveren. Een laag vitamine D-gehalte zou een verhoogd risico kunnen geven op het metabool syndroom [43].
In Finland bleek uit een cohorte studie dat kinderen, die dagelijks 2000 IE vitamine D innemen vanaf de leeftijd van 1 jaar tot 25 jaar een verminderd risico hebben op type 1 diabetes. Dit zou een toename van de incidentie van type 1 diabetes kunnen tegengaan [8].

Risico op maligniteit: Colon-, borst- en prostaatkanker
Uit prospectieve en retrospectieve studies beschouwt men dat een 25(OH)D-gehalte ≥20ng/ml een risicoreductie van 30 à 50% zou geven op het ontwikkelen van of om te sterven aan colon-, prostaat- of borstkankers ten opzichte van lagere 25(OH)D-waarden [8]. Dit zou berusten op het feit dat verschillende weefselcellen enzymen bevatten om 25(OH)D om te zetten tot 1,25(OH)2D. 1,25(OH)2D zou helpen om de celgroei en de maturatie van de cellen te controleren en zo het risico op maligniteit te verminderen [8,6].
Een andere prospectieve cohorte studie toonde aan dat er geen associatie bestaat tussen 25(OH)D en de totale mortaliteit door kanker. Er zou wel een omgekeerde relatie zijn tussen 25(OH)D-gehaltes en de mortaliteit door een colorectale kanker [15].
Een review concludeerde dat er nog onvoldoende evidentie was om iets te concluderen over de voor- of nadelen van vitamine D-supplementen bij kankerpreventie. Verder onderzoek is aangewezen [16].

Cardiovasculaire gevolgen: hypertensie, cardiomyopathie en hartfalen
Een cohorte studie concludeerde dat indien een patiënt zijn 25(OH)D-gehalte stijgt met 180%, er een daling werd aangetoond van 6 mm Hg van hun systolische en diastolische bloeddrukwaarden [8]. In een recentere RCT toonde men aan dat blootstelling aan UVB-stralen de bloeddruk niet verlaagt. De resultaten suggereren dat als vitamine D een protectieve factor is voor cardiovasculaire aandoeningen dit niet komt door de beïnvloeding van de bloeddruk [41].
Een case-control studie beschreef dat patiënten met een cardiovasculaire aandoening door vitamine D-deficiëntie meer kans zouden hebben op hartfalen. Er zou een associatie bestaan tussen vitamine D-deficiëntie en coronaire aandoeningen, cardiomyopathie en hyperlipidemie [8].
Uit een observationele retrospectieve studie van patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis concludeerde men dat vitamine D-deficiëntie geassocieerd was met een significant risico op een cardiovasculaire aandoening en een slechtere overlevingskans. Indien gedocumenteerde vitamine D-deficiënte patiënten vitamine D-supplementen innemen verbetert hun overlevingskans significant onafhankelijk van andere medicatie zoals cardioprotectieve medicatie (aspirine of statines) [4].

• Wanneer vitamine D bepalen?

De NGC-guidelines raden aan om patiënten te screenen met een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie zoals mensen met chronische musculoskeletale pijn of fibromyalgie, osteoporose, RA, een malabsorptiesyndroom, obesitas, metabool syndroom, type 2 diabetes, een cardiovasculaire aandoening, chronische nierinsufficiëntie en hyperparathyroïdie, depressie, chronisch gebruik van corticoïden of persoonlijke/sociale voorgeschiedenis van onvoldoende blootstelling aan de zon en ouderen [22]. Ze raden routinescreening van alle patiënten af [5].
Ook de US endocrine society guidelines raden aan om enkel personen met een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie te testen. Het nemen van aidsremmers was voor hen tevens een indicatie voor een vitamine D-bepaling [35].
Kennel et al. concludeerden dat vitamine D-deficiëntie frequent voorkomt, maar een universele screening niet aangeraden is, omdat een vitamine D-bepaling zeer duur is. Patiënten, die een verhoogd risico hebben op of enige evidentie van vitamine D-deficiëntie hebben op radiografie (vb. osteoporose, osteopenie, pseudofractuur) of in het bloed (vb. lage calciumexcretie in de urine, PTH gestegen, alk fos gestegen, laag calcium of fosfor level in bloed), zouden wel gescreend mogen worden. Zo kan men op een correcte manier de reserves aanvullen met een adequate dosis. Patiënten die niet behoren tot voorgaande groepen, maar wel te weinig blootgesteld worden aan de zon of te weinig via de voeding vitamine D opnemen, zouden baat kunnen hebben bij een empirische behandeling [38].
De risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie worden verder in deze masterproef besproken.
Holick daarentegen zou het logisch vinden om 25(OH)D jaarlijks te bepalen net als cholesterol, omdat vitamine D-deficiëntie grote gevolgen zou kunnen hebben voor de volksgezondheid [33].

De NGC-guidelines raden af om bij gezonde personen zonder bewezen vitamine D-deficiëntie na de start met de dagelijkse inname van vitamine D-supplementen het vitamine D-gehalte opnieuw te bepalen. Bij risicogroepen met bewezen vitamine D-deficiëntie of insufficiëntie raadt men wel aan om 25(OH)D na 2 tot 3 maanden opnieuw te bepalen [5,22]. Dawson-Hughes concludeerde dat men na 3 tot 4 maanden behandeling met vitamine D-supplementen voor een bewezen vitamine D-deficiëntie de vitamine D-waarde opnieuw moest bepalen om te zien of het doel bereikt was. Hij raadde ook enkel vitamine D-bepalingen aan bij risicopatiënten [42].

• Wat zijn de behandelingsmogelijkheden?

Blootstelling aan de zon
Onze huid is de belangrijkste bron voor vitamine D. De normale blootstelling van de huid aan de zon voorziet de meeste mensen in 90 tot 95% van hun vitamine D-behoefte. Alhoewel door veroudering het 7-dehydrocholesterol in de huid vermindert, hebben ouderen, die regelmatig blootgesteld worden aan de zon de capaciteit om voldoende cholecalciferol aan te maken. Blootstelling van de huid aan de zon gedurende one minimal erythemal dose doet het vitamine D3-gehalte in het bloed stijgen op dezelfde manier als wanneer een persoon 10.000 tot 20.000 IE vitamine D2 inneemt [8]. Men neemt aan dat gelimiteerde blootstelling aan de zon of UVB-stralen effectiever is om het vitamine D-gehalte in het bloed te doen

stijgen dan het innemen van 1000 IE vitamine D3 per dag. Zonblootstelling kan nooit leiden tot een intoxicatie door teveel vitamine D-aanmaak [19].

Onder normale omstandigheden kunnen volwassenen in hun behoefte aan vitamine D voorzien door de blootstelling aan de zon [14]. Een volwassene zou zijn armen en benen gemiddeld 5 tot 30 minuten per dag tweemaal per week moeten blootstellen aan de zon om een adequate vitamine D-productie in de huid te bekomen. De tijd is afhankelijk van het uur, seizoen, ligging van het land ten opzichte van de evenaar en de huidpigmentatie [22]. Andere auteurs raden aan om de huid van de armen, voeten of handen en gezicht, gedurende de lente, de zomer en de herfst 5 tot 15min per dag bloot te stellen aan de zon tussen 10u en 15u. Zo kan men voldoende vitamine D aanmaken om aan de dagelijkse behoefte van het lichaam te voldoen en de vitamine D-reserve op peil te houden. De reserve wordt aangesproken wanneer de blootstelling aan de zon ontoereikend is. Na de gelimiteerde blootstelling aan de zon is het belangrijk de huid te beschermen met een zonnecrème met minimum factor 15 om zonnebrand en de kwaadaardige effecten van UV-stralen te voorkomen [8,33].

Ter preventie van vitamine D-deficiëntie is het aangeraden mensen te sensibiliseren dat gelimiteerde blootstelling van de huid aan de zon belangrijk is tijdens de lente, de zomer en de herfst. Educatie van de populatie over de voor- en nadelen van de blootstelling van de huid aan de zon is noodzakelijk om vitamine D-deficiëntie aan te pakken [8,33].

Voeding

Vitamine D zit in zalm, makreel, tonijn, eieren en in aangerijkte voeding zoals melk [5].
In Europa verbieden de meeste landen de toevoeging van vitamine D aan melk, maar laten wel toe dat vitamine D toegevoegd wordt aan ontbijtgranen en margarine [8]. Dit verbod kwam er nadat men een piek zag van hypercalciëmie 20 jaar na het toevoegen van vitamine D aan de melk. Er is nooit evidentie gevonden dat het één een gevolg was van het ander, maar toch verbood Europa de toevoeging van vitamine D aan zuivelproducten [31].
Het is momenteel onmogelijk om dagelijks voldoende vitamine D op te nemen via de voeding, indien men beschouwt dat men 1000 IE vitamine D per dag nodig heeft [19, 38].

Preventieve aanpak zonder vitamine D-supplementen

Prentice omschreef haar visie op de globale effectieve aanpak van vitamine D-deficiëntie als volgt.
1) Het promoten van een veilige blootstelling van de huid aan UVB-stralen.
2) De opname van vitamine D via de voeding verbeteren.
3) Politiekers, gezondheidswerkers en de hele populatie bewust maken van het belang van vitamine D [37].

Vitamine D-supplementen

Er bestaan 2 vormen van vitamine D-supplementen: D2 of ergocalciferol en D3 of cholecalciferol. Men toonde aan dat vitamine D3 twee- tot driemaal effectiever is dan vitamine D2 om een toename van 25(OH)D te bekomen en deze concentraties te behouden op lange termijn [5,17]. Indien men vitamine D2 of D3 intramusculair zou inspuiten is de stijging van 25(OH)D veel kleiner dan bij orale inname van vitamine D2 of D3 [17].

Voor de dagelijkse inname van vitamine D, in het kader van preventie van vitamine D-deficiëntie, kan voor verschillende risicogroepen cholecalciferol worden gebruikt, bijvoorbeeld D-cure onder de vorm van druppels. Bij ouderen kan geopteerd worden voor een vaste combinatie van cholecalciferol en calcium. Calciumpreparaten, alleen of in combinatie met vitamine D, zijn wel vrij duur, en een extra inspanning om de dagelijkse calciumbehoefte te bereiken via de voeding is dan ook aan te bevelen. Bij ouderen zou D-cure onder de vorm van de orale ampullen kunnen gebruikt worden (1 ampulle om de maand of om de 2 maand), maar een dergelijk doseringsschema is minder goed onderzocht. De andere vitamine D-derivaten (alfacaldicol, calcifediol en calcitriol) zijn alleen bestemd voor preventie van vitamine D-deficiëntie in situaties zoals bij cholestase of nierfalen [7]. Daarnaast kosten 1,25(OH)2D-supplementen meer dan 25(OH)D-supplementen en ze geven een groter risico op hypercalciëmie.[9] 25(OH)D supplementen zijn goedkoop. De supplementen worden het best ingenomen bij een vettige maaltijd omdat ze zo beter geabsorbeerd worden [38].

Preventieve aanpak met vitamine D-supplementen

Aangezien vitamine D-suppletie veilig zou zijn bij volwassenen, raden de NGC-guidelines vitamine D-suppletie aan gedurende de herfst tot de lente zonder een voorafgaande vitamine D-bepaling bij gezonde volwassen zonder risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie. Ook na het starten van vitamine D-supplementen is medisch gezien in dit geval geen vitamine D-bepaling nodig [5].

- *Preventie: algemeen*

De Belgische Hoge Gezondheidsraad beveelt 400 IE vitamine D per dag aan bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die borstvoeding geven. Deze dosis wordt eveneens aangeraden na de menopauze en zeker voor ouderen wonende in bejaardentehuizen. Deze laatsten worden weinig blootgesteld aan de zon en daarenboven vermindert de synthese van vitamine D3 op hogere leeftijd [14]. De Folia daarentegen wijst erop dat er weinig evidentie is voor systematisch gebruik bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Men zou wel extra aandacht kunnen besteden aan zwangere vrouwen die een donkere huidskleur hebben of gesluierd zijn zeker wanner zij weinig in de zon lopen. Er is daarnaast onvoldoende evidentie om systematisch extra vitamine D en calcium aan te raden bij alle postmenopauzale vrouwen [7].
The institute of medicine raadt 600 IE vitamine D aan voor gezonde volwassen tussen de 18 en 70 jaar. Eens ouder dan 70 jaar wordt 800 IE per dag aanbevolen. Oudere mensen die weinig buiten komen of mensen met risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie hebben vaak meer nodig dan dit [42].

400 IE vitamine D per dag is voor de meeste mensen voldoende om vitamine D-deficiëntie te vermijden. 1000 IE/dag leidt daarentegen tot optimale 25(OH)D-waarden [4]. Patiënten tolereren hogere dosissen vitamine D dan de aanbevelingen voorstellen. Men weet echter niet wat de lange termijn effecten zijn van deze hogere dosissen [34]. Indien een patiënt 1000 IE per dag inneemt gecombineerd met de blootstelling van de huid aan de zon moet men niet bezorgd zijn over vitamine D-intoxicatie [19]. 100 IE vitamine D doet het vitamine D-gehalte stijgen in het bloed met 1 ng/ml. Dus volwassenen die onvoldoende vitamine D krijgen door blootstelling aan de zon hebben tenminste 1000 IE vitamine D nodig per dag [19,33]. Indien volwassenen gedurende 3 maanden 1000 IE vitamine D per dag innemen,

verhoogt hun 25(OH)D gehalte met 150%. Dit leidt tot een gezonde 25(OH)D-concentratie van 78-100 nmol/l (30-40 ng/ml), die behouden blijft. Bij volwassenen die geen suppletie kregen maar wel hun huid op een normale wijze blootstelden aan de zon, steeg het 25(OH)D gehalte met 45% [33].
De NGC-richtlijnen raden aan om tijdens de herfst, winter en lente, wanneer het voor de populatie bijna onmogelijk is om voldoende vitamine D te halen uit zonlicht en voedsel, vitamine D-supplementen te overwegen [5].

- *Valpreventie*

Bischoff-Ferrari et al concludeerden uit hun review dat 700 IE tot 1000 IE vitamine D per dag het risico op vallen met 19% tot 26% zou verminderen. Dit voordeel zou niet afhangen van een combinatie met calcium. De risicoreductie was significant na twee tot vijf maanden behandeling en bleef behouden zelfs na 12 maanden therapie. Dosissen lager dan 700 IE zouden geen effect hebben op de valpreventie bij ouderen. Het 25(OH)D-gehalte moet ≥60 nmol/l zijn om een risicoreductie te bekomen. Om deze waarde te behalen zouden alle volwassenen ouder dan 65 jaar 700 IE vitamine D per dag moeten innemen. Therapietrouw is belangrijk. De voordelen zouden mogelijks groter zijn met de inname van vitamine D3 ten opzichte van vitamine D2. Actieve vormen van vitamine D lijken niet effectiever te zijn dan 700 IE vitamine D [9].
Een RCT toonde aan dat bij vrouwen van 70 tot 90 jaar met antecedenten van valpartijen en met aanvankelijke minder spierkracht en minder goede beweeglijkheid en met 25(OH)D aanvangswaarden <24 ng/ml een dagelijkse dosis vitamine D2 van 1000 IE samen met 1 g calcium de spierkracht en de beweeglijkheid gunstig kunnen beïnvloeden. Deze RCT bevestigt eveneens dat een systematische dagelijkse toediening van vitamine D aan alle ouderen geen bewezen effect heeft. Een te hoge dosis vitamine D kan leiden tot intoxicatie en een nadelig effect hebben op vallen en fracturen [30].

- *Fractuurpreventie*

Het is nuttig om dagelijks vitamine D en calcium toe te dienen aan ouderen voor de preventie van fracturen, in het bijzonder van heupfracturen [32]. Een RCT in Nederland concludeerde dat suppletie met 400 IE vitamine D per dag geen effect heeft op heupfracturen bij oudere mannen en vrouwen wonende in Nederland. Een andere RCT in de UK toonde aan dat suppletie met 100.000 IE vitamine D elke maand (equivalent van 833 IE/dag) het risico op een eerste fractuur doet dalen met 30% bij zelfstandig wonende oudere mannen en vrouwen [11].
Een andere RCT concludeerde dat 100.000 IE vitamine D per os om de 4 maanden fracturen kan voorkomen zonder bijwerkingen bij zelfstandig wonende mannen en vrouwen [43].
Craney et al. vonden in hun review voldoende evidentie dat 700 IE vitamine D3 per dag met 500 tot 1200 mg calcium ervoor zorgt dat de lumbale wervelzuil, de femurhals en het hele skelet van blanke patiënten beschermd worden tegen botdemineralisatie [34].
Een meta-analyse van goede kwaliteit toonde aan dat het toedienen van een dagelijkse dosis vitamine D in de vorm van cholecalciferol (in de meeste studies samen met calcium) bij al dan niet geïnstitutionaliseerde bejaarde vrouwen effectief is ter preventie van een primaire heupfractuur of een niet-vertebrale fractuur. Een dagelijkse dosis van 700 of 800 IE lijkt noodzakelijk, maar de optimale dosis is waarschijnlijk afhankelijk van de initiële serumconcentratie van vitamine D. Er is geen onderbouwing voor een effect bij mannen [21].

De NGC-guidelines concluderen dat minstens 800 IE vitamine D3 per dag gecombineerd met calcium vereist is om het risico op breuken door osteoporose te verminderen. De optimale dosis is niet gekend, maar een dosis tussen 800 IE en 1000 IE wordt aangeraden. Een wekelijkse dosis met 7.000 IE of een maandelijkse dosis met 30.000 IE blijkt eveneens veilig te zijn en is vaak handiger voor de patiënt. Jaarlijkse toediening van een hoge dosis vitamine D3 is niet aanbevolen. Recente studies hebben namelijk een mogelijke toename aangetoond in het risico op breuken [5].
Heaney besloot uit zijn review dat een dosis van 1000 tot 2000 IE vitamine D vereist zou zijn om een goede werkzaamheid te bekomen van vitamine D in zijn rol bij de calciumabsorptie. Dit zou een vitamine D-gehalte van 80 nmol/l opleveren [29].

- *Kankerpreventie*

Er bestaat nog geen zekerheid over de voor- of nadelen van vitamine D-suppletie bij kankerpreventie [16]. Het gehalte van vitamine D dat minimaal nodig is voor een optimale werkzaamheid van vitamine D in kankerpreventie moet verder onderzocht worden, maar men neemt aan dat dit ≥80 nmol/l is[29].

Verschillende behandelingsschema's bij bewezen vitamine D-deficiëntie

De US endocrine society guidelines raden aan om personen met een 25(OH)D-gehalte van minder 20 ng/ml elke dag 1500 tot 2000 IE vitamine D te geven. Dit om een 25(OH)D-gehalte te bekomen van 30 ng/ml. Er is nog niets bewezen over het nut van hogere dosissen [32].

De NGC-guidelines raden aan om een 25(OH)D-gehalte van minder dan 20 ng/ml initieel te behandelen met 50.000 IE vitamine D2 of D3 per os eenmaal per week gedurende 6 tot 8 weken. Soms is een langere behandeling nodig. Dit hangt af van het begingehalte van 25(OH)D. Daarna heeft men een onderhoudsdosis nodig van 800 IE tot 1000 IE vitamine D3 per dag. Een 25(OH)D gehalte tussen de 20 en 30 ng/ml vereist een behandeling met 800 IE tot 1000 IE vitamine D3 per dag. Deze dosis zal bij de meeste volwassenen na 3 maanden een 25 (OH)D-gehalte geven van 30 ng/ml. Veel patiënten zullen een hogere dosis nodig hebben. De 25(OH)D-waarde zou op ongeveer 8 tot 12 weken na het starten van de therapie opnieuw bepaald moeten worden. Het kan zijn dat men de dosis moet aanpassen naargelang de individuele absorptie van een persoon [22].

Dawson-Hughes stelt voor om hoogrisicopatiënten met een 25(OH)D-waarde van minder dan 20 ng/ml te behandelen met 50.000 IE vit D2 of vit D3 per os 1x per week gedurende 6 tot 8 weken. Dit wordt gevolgd door een onderhoudsbehandeling van minstens 800 IE per dag om het 25(OH)D-gehalte op peil te houden. Hoogrisicopatiënten met een 25(OH)D-waarde tussen de 20 en 30 ng/ml nemen het best 600 tot 800 IE vit D3 per dag. De veiligheid van 50.000 IE vit D 1x/week bij zwangere vrouwen is nog onvoldoende bestudeerd. Daarom raadt men aan om vitamine D-deficiënte zwangere vrouwen 600 tot 800IE vitamine D per dag te geven. Bij zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van ureterstenen is het aangewezen om de calciumexcretie in de urine op te volgen. Bij patiënten met een malabsorptiesyndroom hangt de dosis en duur van de orale behandeling af van de vitamine D-absorptiecapaciteit van de individuele patiënt. Hoge dosissen vitamine D zoals 10.000 tot 50.000 IE per dag zijn soms nodig ter behandeling van vitamine D-deficiëntie bij patiënten met een gastrectomie of malabsorptiesyndroom. Patiënten, die nog deficiënt of insufficiënt

blijven bij deze dosissen, moeten behandeld worden met de gehydroxyleerde vitamine D-metabolieten, omdat deze beter geabsorbeerd worden of met UVB-blootstelling [42].

Lyman et al. stelde volgend behandelingsschema voor. Bij een vitamine D-deficiëntie met een 25(OH)D gehalte van 8 tot 15 ng/ml zou de patiënt 800IE vitamine D en 1500 mg calcium per dag moeten innemen. Een mogelijk alternatief is acht weken 50.000 IE vitamine D per week, wat zou leiden tot een 25(OH)D-gehalte van 25 tot 40 ng/ml. Indien men daarna geen vitamine D-supplementen meer inneemt, zal het 25(OH)D gehalte slechts gedurende 2 tot 4 maanden adequaat zijn. Men beveelt aan om het vitamine D-gehalte boven 32 ng/ml te houden om maximale voordelen te bekomen voor het bot. Bij patiënten met een 25(OH)D-waarde <8 ng/ml met hypocalciemie zou men 50.000 IE per dag moeten innemen gedurende 2 tot 3 weken, gevolgd door wekelijks 50.000IE vitamine D. Na repletie houdt men een onderhoudsbehandeling aan van 800 IE vitamine D per dag of 50.000 IE een- of tweemaal per maand. Patiënten zonder blootstelling aan de zon of met een malabsorptiesyndroom of patiënten die anti-epileptica innemen, hebben vaak hogere onderhoudsdosissen vitamine D nodig (50.000IE 1 tot 3x per week) [10].

Volgens de auteurs van *Minerva* is de gemakkelijkste manier om vitamine D-deficiëntie te corrigeren de inname van één tablet van 50.000 IE vitamine D per week gedurende 8 weken. Dit leidt meestal tot een 25(OH)D-gehalte van 50 nmol/l (20 ng/ml). Zo niet, houdt men de behandeling nog 8 weken langer aan. Als de 25(OH)D-concentratie minder dan 25% is gestegen na deze behandeling, moet men denken aan een vetmalabsorptiesyndroom of slechte therapietrouw. Blootstelling aan de zon of een zonnebank kan het vitamine D-gehalte corrigeren bij mensen met een ernstig vetmalabsorptiesyndroom [32].

Er bestaan verschillende behandelingsschema's voor vitamine D-deficiëntie, maar geen enkele werd gevalideerd door clinical trials. De meeste strategieën zijn gebaseerd op het starten met een oplaaddosis om daarna over te gaan op een onderhoudsdosis [38].

Toxiciteit van vitamine D bij gezonde patiënten

- *25(OH)D-waarde*

Vitamine D-intoxicatie wordt beschouwd wanneer de waarde hoger is dan 150 ng/ml (374 nmol/l) [1,19,25]. Kennel et al. beschreven eveneens dat de meeste patiënten met symptomen van vitamine D-intoxicatie een 25(OH)D-waarde hadden van 150 ng/ml of meer. Echter de laagste waarde gerapporteerd in de literatuur die aanleiding gaf tot symptomen van toxiciteit was 80 ng/ml [38,42].
Heaney vond geen schadelijke gevolgen bij een 25(OH)D-gehalte minder dan 192 ng/ml (500 nmol/l). Deze waarde zou overeen komen met een dagelijkse inname van 20.000 tot 50.000 IE vitamine D bij gezonde volwassenen [29].

- *Veilige dosis*

Een overdosis aan vitamine D leidt tot intoxicatie en hypercalciëmie. Om dit te vermijden zou de dagelijkse inname van vitamine D bij volwassenen volgens de hoge gezondheidsraad niet hoger mogen zijn dan 2000 IE [14].
Heaney beschreef dat 10.000 IE per dag wordt aanzien als een veilige bovengrens. Toxiciteit wordt geassocieerd met een vitamine D-inname van meer dan 20.000 IE per dag [29].

Holick neemt dan weer aan dat een inname van 10.000 IE per dag gedurende 6 maanden het risico op vitamine D-intoxicatie verhoogt [19].
De NGC-richtlijnen beschreven echter dat dagelijkse dosissen van 10.000 IE vitamine D3 gedurende 5 maanden geen negatieve gevolgen had voor volwassenen [5]. Dosissen van 50.000 IE per dag zijn geassocieerd met een verhoogd risico op toxiciteit. Het is steeds belangrijk om eerst te horen of patiënten andere voedingssupplementen innemen met extra vitamine D voor men vitamine D voorschrijft [22].

- *In de praktijk*

Vitamine D-intoxicatie komt echter zelden voor. De schade die een overvloedige vitamine D-inname kan veroorzaken, wordt veroorzaakt door hypercalciëmie. Als men klinisch overtuigd is van een vitamine D-overdosis, bevelen de NGC-richtlijnen aan om het calciumgehalte te bepalen. Indien het calcium-gehalte te hoog is, is een vitamine D-bepaling geïndiceerd [5]. Mogelijke gevolgen van een hypercalciëmie zijn hypercalciurie, nierstenen, niercalcificaties met nierfalen wat zelden leidt tot de dood [22].

• Kosten-baten balans

Prijs van een vitamine D-bepaling?
Het labo waar wij mee samenwerkten, gaf volgende gegevens door. Een 25(OH)D-bepaling heeft een B-waarde van 400 en kost 24,97 euro. Dit wordt volledig terugbetaald door de mutualiteit. Een 1,25(OH)D heeft een B-waarde van 1400 en kost 51,42 euro. 37,72 euro wordt terugbetaald door de mutualiteit. Het remgeld voor de patiënt is 13,70 euro. Wanneer de analyses samen worden aangevraagd, is de kostprijs 66,89 euro, waarvan 37,73 euro wordt terugbetaald door de mutualiteit. Het remgeld voor de patiënt is 29,17 euro. Er wordt maximum 1 vitamine terugbetaald door de mutualiteit. Dus de analyse 25(OH)D wordt buiten het RIZIV aangerekend aan 15,47 euro.
De maximum B-waarde voor een bloedanalyse zonder remgeld voor de patiënt is B700.

Kosten ten gevolge van vitamine D-deficiëntie?
Jaarlijks zijn er in België ongeveer 15.000 heupfracturen bij 50 plussers. Osteoporose leidt tot brozere botten en het gemakkelijker breken ervan bij een val. Tussen 2002 en 2008 was er een toename van 5% van het totaal aantal breuken. Niet alleen heupfracturen, maar ook breuken van de pols, de schouders en de wervels komen vaak voor. De breuken verminderen in belangrijke mate de levenskwaliteit van de oudere bevolking en dragen soms bij tot hun overlijden. Hun verzorging veroorzaakt hoge kosten voor de gezondheidszorg [23].
Patiënten met osteoporose of een voorafgaande lage impact fractuur of met een hoog valrisico zouden gescreend moeten worden voor vitamine D-deficiëntie om het risico op vallen en elke type van botfractuur te reduceren [38].
In de US leidden >2 miljoen breuken tot een kost van ongeveer 17 biljoen dollar in 2005 [36].

6. Retrospectief onderzoek

▪ Onderzoeksvraag

Wat is de prevalentie van vitamine D-deficiëntie in een doorsnee Belgische huisartsenpraktijk en welke risicofactoren zijn belangrijk?

▪ Methode

Als eerste stap heeft mijn praktijkopleider de vitamine D-aanvragen van de laatste 3 jaar opgevraagd bij het labo. Ik ben nagegaan welke patiënten ik reeds zelf had gezien in de praktijk en die mij toestemming hadden gegeven hun dossier te raadplegen. De patiënten die mij nog geen toestemming hadden gegeven hebben we persoonlijk aangeschreven met een informatiebrief (zie bijlage1). Er werden 189 brieven verdeeld. De patiënten konden binnen de maand bezwaar aantekenen, telefonisch of per post, indien zij *niet wouden* dat ik hun dossier inkeek. Ik heb hen geschrapt uit de lijst net zoals alle patiënten waarvan ik *geen of een incorrect adres* had. Daarnaast werden ook de patiënten die *mentaal geretardeerd* of *overleden* waren of in een *instelling* verbleven geschrapt. Net als de mensen *jonger dan 18 jaar*. Bij patiënten die voor de vitamine D-bepaling reeds vitamine D-supplementen innamen, zijn we op zoek gegaan naar de eerste vitamine D-bepaling waarbij de patiënt nog geen supplementen nam. Het zijn deze waarden die we in het onderzoek hebben gebruikt. Bij patiënten met meerdere vitamine D-bepalingen zonder duidelijke behandeling met vitamine D-supplementen, hebben we de meest recente vitamine D-waarde behouden.
We zijn de risicofactoren, die Dr. De Cannière had bepaald in haar masterproef, nagegaan bij de patiënten en we hebben deze in een gegevenstabel verwerkt. De meeste gegevens waren terug te vinden in de dossiers. Indien er gegevens zoals BMI, sluier, land van herkomst of donkere huidskleur ontbraken, plaatsten we een pop-up. Indien de PO na 5 maanden de patiënt niet had teruggezien, namen we telefonisch contact op met de patiënten.

De risicofactoren zijn:

- ***Geslacht:*** Man versus vrouw
- ***Obesitas:*** BMI ≥30 versus BMI <30. Indien het BMI maximum 4 jaar geleden berekend werd in het dossier, werd de waarde behouden. Indien het langer geleden was, werd in het dossier een pop-up geplaatst om lengte en gewicht opnieuw te bepalen.
- ***Seizoen:*** Herfst en winter versus lente en zomer
- ***Leeftijd:*** Na het literatuuronderzoek nam men als grens 70 jaar. <70 jaar versus ≥70 jaar.
- ***Chronisch nierfalen:*** Nierfalen wordt gedefinieerd als een MDRD minder dan 60 ml/min/1,73m^2, zoals vooropgesteld door het labo. Ik zocht in het dossier naar een nierfunctiebepaling op het moment van de vitamine D-bepaling. Indien deze niet aanwezig was, zocht ik naar een nierfunctiebepaling vlak voor of na deze bloedafname. Indien deze normaal was, werd aangenomen dat de persoon geen chronisch nierfalen had.

- ***Chronisch leverfalen:*** Er is sprake van mogelijk leverfalen als de GPT, ALT of alkalische fosfatasen meer dan het dubbel van de normaalwaarden bedraagt. Dit werd aangetoond in een prospectieve studie die een sterke correlatie kan aantonen tussen levertesten die minstens het dubbel van de bovengrens van het normale bedragen en onderliggend leverlijden aangetoond met een leverbiopsie [12].
- ***Donkere huidskleur:*** Blanke huidskleur versus donkere huidskleur. Op basis van de foto van de patiënt in het dossier, het land van herkomst en de patiëntenkennis van de PO werden mensen met een donkere huidskleur geselecteerd.
- ***Sluier:*** Op basis van de foto van de patiënt in het dossier en de patiëntenkennis van de PO werden vrouwen met een sluier geselecteerd.
- ***Atypische bot- en spierpijnen:*** Aangezien het gaat om een retrospectief onderzoek kunnen we enkel voortgaan op de gegevens in het dossier en op wat de patiënt op die moment aanbracht als musculoskeletale klachten.
- ***Malabsorptiesyndroom:*** Volgende aandoeningen worden hieronder beschouwd: ziekte van Crohn, mucoviscidose, glutenintolerantie of bypass chirurgie.
- ***Medicatie zoals anti-epileptica en corticoïden:*** Deze medicatie zorgt voor een verhoogde afbraak van 25 hydroxy-vitamine D en 1,25 dihydroxy-vitamine D.
- ***Zwangerschap:*** Een adequaat vitamine D-gehalte is belangrijk voor moeder en kind tijdens de zwangerschap.

Andere risicofactoren die niet opgenomen werden in het retrospectief onderzoek, maar wel beschreven werden in de masterproef van Dr. De Cannière zijn: veganisme en borstvoeding.

De resultaten werden geanalyseerd met excell en SPSS. De Chi-Square test werd toegepast om significante risicofactoren te bepalen. Indien niet voldaan was aan de voorwaarden voor een Chi-Square test werd een Fisher's Exact Test uitgevoerd. Daarna werd een multiple logistische regressie-analyse uitgevoerd op alle risicofactoren die voldeden aan de voorwaarden van een Chi-Square test om te kijken welke factoren onafhankelijke risicofactoren waren. Als de p-waarde < 0,05 was, was de test significant. Ten slotte ben ik in de literatuur nagegaan welke factoren een risico vormen voor vitamine D-deficiëntie om deze te vergelijken met de resultaten van het retrospectief onderzoek.

▪ Resultaten

We zijn gestart met 368 vitamine D-waarden bepaald tussen 01/05/2008 en 31/12/2011. 10 waarden hadden geen of een incorrect adres. Van 16 vitamine D-bepalingen waren de personen overleden, mentaal geretardeerd of verbleven in een instelling. Bij 4 bepalingen waren de personen jonger dan 16 jaar. 53 waarden werden geschrapt, wegens meerdere bepalingen bij dezelfde patiënt. 6 patiënten weigerden dat ik hun dossier inkeek. Uiteindelijk hebben we 269 vitamine D-bepalingen verder uitgewerkt.

Zoals hierboven reeds besproken in het literatuurgedeelte was een patiënt in dit onderzoek vitamine D-deficiënt als zijn 25 hydroxyvitamine D-waarde <20 ng/ml was, vitamine D-insufficiënt als zijn 25(OH)D ≥20 ng/ml was en <30 ng/ml en vitamine D-sufficiënt als zijn 25(OH)D ≥ 30 ng/ml was.

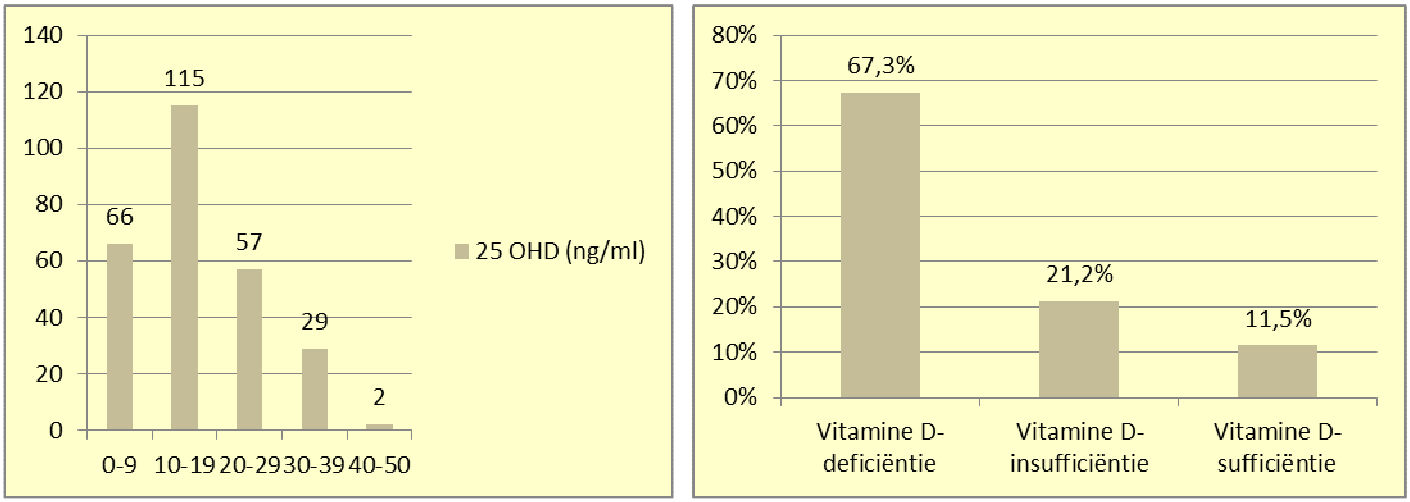
❖ Prevalentie van vitamine D-deficiëntie

Literatuur

77% van de Brusselse studiepopulatie in de studie van Moreno et al. was vitamine D-deficiënt. 34,5% had een serum 25OHD-waarde minder dan 10 ng/ml en 42,5% had een waarde tussen 10 ng/ml en 20 ng/ml [1].

Retrospectief onderzoek

Uit het retrospectief onderzoek blijkt dat 67,3 % vitamine D-deficiënt is, 21,2 % vitamine D-insufficiënt en 11,5 % vitamine D-sufficiënt (zie figuur 1 + tabel 1). 24,5% van de patiënten heeft zelfs een 25OHD-waarde van minder dan 10 ng/ml.



Figuur 1: Verdeling van de 25OH-vitamine D-concentraties.

Vitamine_ D_klasses

		Frequency	*Percent*	*Valid Percent*	*Cumulative Percent*
Valid	*Vitamine D-deficiëntie*	181	67,3	67,3	67,3
	Vitamine D-insufficiëntie	57	21,2	21,2	88,5
	Vitamine D sufficiëntie	31	11,5	11,5	100,0
	Total	269	100,0	100,0	

Tabel 1: Percentage per klasse

❖ Risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie

De risicofactoren 'zwangerschap' en 'inname van anti-epileptica of corticoïden' werden geschrapt uit de analyse wegens te weinig cases. Slechts 1,1% van de patiënten was zwanger en 1,5% van de patiënten gebruikte anti-epileptica of corticoïden.
Volgende risicofactoren werden wel geanalyseerd:

- **Geslacht**

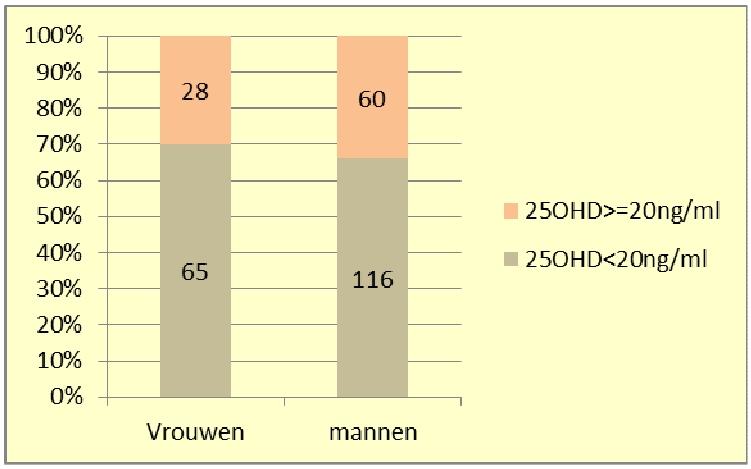
Literatuur

Moreno-Reyes et al. deden een cross-sectional studie in Brussel waaruit bleek dat mannen een groter risico hebben op vitamine D-deficiëntie dan vrouwen.[1]

Uit een review van Mithal et al. bleek echter dat in Europa mannen hogere vitamine D-waarden hebben dan vrouwen en dan vooral bij de oudere bevolking. Europese vrouwen, die zwanger zijn, borstvoeding geven of een sluier dragen, hebben een groter risico op vitamine D-deficiëntie dan mannen.[2]

Retrospectief onderzoek

34,6% van de patiënten waren vrouwen, 65,4% mannen. Vitamine D-deficiëntie komt voor bij 69,9% van de vrouwen en 65,9% van de mannen (zie figuur 2). Uit analyse blijkt het geslacht geen significante risicofactor te zijn (zie tabel 2).



Figuur 2: Proportie patiënten met vitamine D-deficiëntie bij mannen versus vrouwen

Chi-Square Tests	***Value***	***Assymp; Sig (2-sided)***
Pearson Chi-Square Man	0,439	0,508
Pearson Chi-Square Vrouw	0,439	0,508

Tabel 2: Chi-Square test: Man / Vrouw

- **Obesitas**

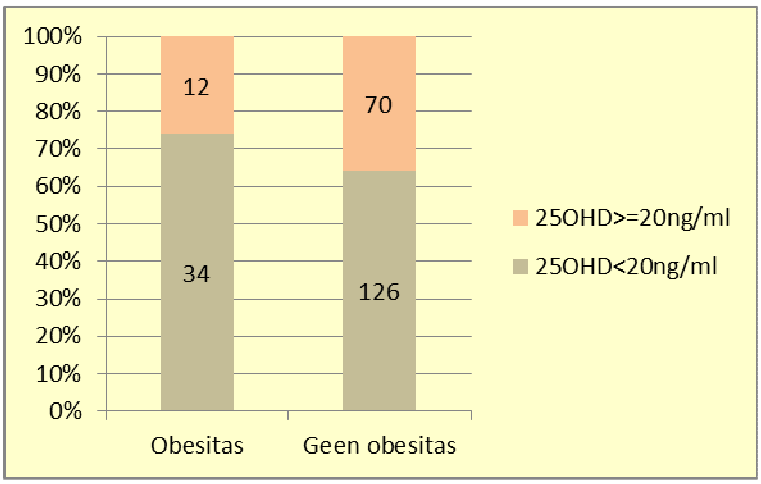
Literatuur

Renzaho et al. beschreven een significante associatie tussen een BMI ≥30 kg/m2 en vitamine D-deficiëntie bij blanke vrouwen. Deze associatie geld niet voor andere etnische groepen [3]. In een studie in Brussel vond men een trend voor een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie bij obese mensen [1].

Retrospectief onderzoek

72,9% van de patiënten zijn niet obees en hebben een BMI <30. 17,1% daarentegen heeft een BMI ≥30 en is obees. Bij 10% van de patiënten is het BMI onbekend. 73,9% van de obese

patiënten en 64,3% van de niet obese patiënten is vitamine D-deficiënt (zie figuur 3). Obesitas blijkt na analyse geen significante risicofactor te zijn (tabel 3).



Figuur 3: Proportie patiënten met vitamine D-deficiëntie bij niet-obese versus obese patiënten

Chi-Square Tests	***Value***	***Assymp; Sig (2-sided)***
Pearson Chi-Square obesitas	1,541	0,214

Tabel 3: Chi-Square test: Obesitas

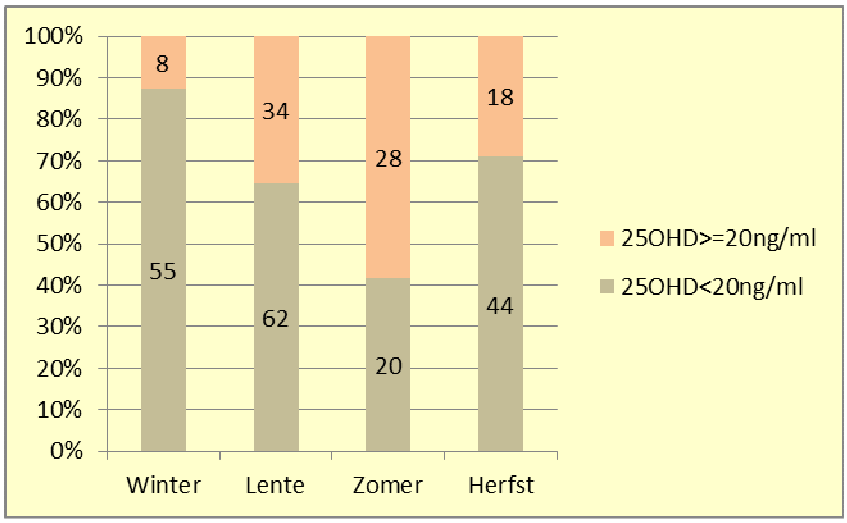
- **Seizoen**

Literatuur

De NGC-richtlijnen wijzen op een verhoogd risico op vitamin D-deficiëntie tijdens de herfst en de winter [5]. Moreno et al. toonden met een multivariate analyse aan dat het seizoen een onafhankelijke risicofactor was voor vitamine D-deficiëntie in Brussel. De prevalentie van vitamine D-deficiëntie was groter in de winter dan in de zomer [1]. In de winter bevindt de zon zich het dichtst bij de aarde, maar de zonnestralen vallen schuiner in, waardoor ze een grotere afstand door de ozonlaag afleggen en er meer UVB-fotonen geabsorbeerd worden. Boven 37° breedtegraad ziet men een duidelijke daling in het aantal UVB fotonen die de aarde bereiken in de wintermaanden. Met als gevolg dat er weing tot geen vitamine D3 gevormd kan worden in de huid gedurende deze periode. Tijdens de zomermaanden is er een overproductie van vitamine D. Wat te veel geproduceerd wordt, wordt opgeslagen in het lichaamsvet en vrijgegeven tijdens de wintermaanden [6].

Retrospectief onderzoek

De periode van de herfst tot en met de winter worden beschouwd als risicofactor zoals beschreven in de NGC-richtlijnen. 23% van de afnames gebeurde in de herfst, 23,4% in de winter, 35,7% in de lente en 17,8 % in de zomer. Bij 71,0% van de afnames in de herfst bedraagt de waarde <20ng/ml, 87,3% in de winter, 64,6% in de lente en 41,7% in de zomer (zie figuur 4). De periode van de herfst tot en met de winter blijkt uit analyse een significante risicofactor te zijn voor vitamine D-deficiëntie (zie tabel 4).



Figuur 4: Proportie patiënten met vitamine D-deficiëntie tijdens de verschillende seizoenen.

Chi-Square Tests	***Value***	***Assymp; Sig (2-sided)***
Pearson Chi-Square seizoen	15,057	0,000

Tabel 4: Chi-Square test: Seizoen

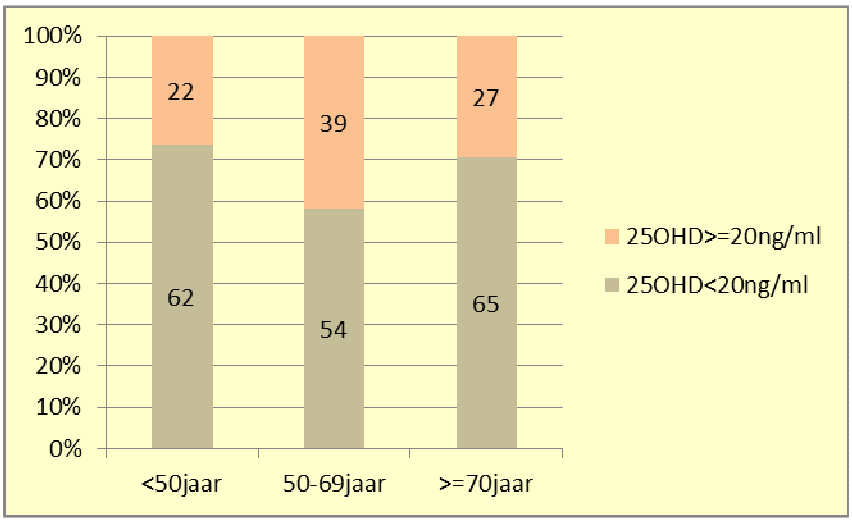
- **Leeftijd**

Literatuur

Bejaarden in een instelling en hoogbejaarden in het algemeen worden in de Folia als belangrijke risicogroep beschreven [7]. Hoe hoger de leeftijd, hoe lager de 7-dehydrocholesterol-concentratie (precursor van vitamine D3) in de epidermis. Een persoon van 70 jaar heeft slecht 25% van de capaciteit om vitamine D3 aan te maken ten opzichte van een jonge gezonde persoon [8]. Daarnaast zijn oudere mensen minder blootgesteld aan de zon, wegens geïnstitutionaliseerd, meer ziekenhuisopnames, minder mobiel of minder buitenactiviteiten. Daardoor neemt het risico op vitamine D-deficiëntie toe. Mithal et al. vonden het niet verrassend dat ouderen een lager circulerend 25(OH)D gehalte hadden dan de jongere populatie wonende in dezelfde regio met dezelfde huidskleur [2]. Holick et al. beschreven dat jongvolwassenen en studenten die nooit daglicht zien, steeds aan het werk zijn of steeds zonnecrème gebruiken ook een verhoogd risico hebben op vitamine D-deficiëntie. Net als jongeren met een donkere huidskleur [6].

Retrospectief onderzoek

34,2% is ≥70 jaar en 65,8% is jonger dan 70 jaar. 70,7% van de patiënten ≥70 jaar is vitamine D-deficient en 65,6% van de patiënten jonger dan 70 jaar (figuur 5). Ouder zijn dan 69 jaar blijkt na analyse geen significante risicofactor te zijn voor vitamine D-deficiëntie (tabel 5).



Figuur 5: Proportie patiënten met vitamine D-deficiëntie per leeftijdscategorie

Chi-Square Tests	***Value***	***Assymp; Sig (2-sided)***
Pearson Chi-Square ≥70	0,720	0,396

Tabel 5: Chi-Square test: leeftijd ≥70 jaar

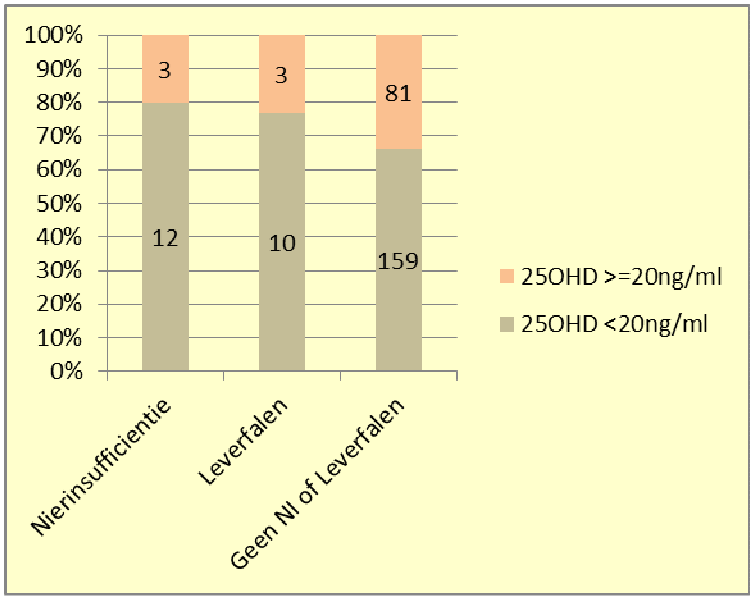
- **Nierinsufficiëntie of leverfalen**

Literatuur

Nierinsufficiëntie en leverfalen vormen een risico voor vitamine D-deficiëntie. Leverfalen vermindert de hepatische productie van 25-OH vitamine D. Nierinsufficiëntie vermindert de renale synthese van 1,25-dihydroxyvitamine D.[9]

Retrospectief onderzoek

5,6% van de patiënten heeft nierinsufficiëntie, 4,9% van de patiënten leverfalen, 89,6% geen van beiden. 80% van de patiënten met nierinsufficiëntie heeft vitamine D-deficiëntie, net als 76,9% van de patiënten met leverfalen en 66,3% van de patiënten zonder beide (zie figuur 7). Noch nierinsufficiëntie, noch leverfalen is een significante risicofactor voor vitamine D-deficiëntie.



Figuur 6: Proporties patiënten met vitamine D-deficiëntie bij leverfalen en nierinsufficiëntie

Chi-Square Tests	*Value*	*Assymp; Sig (2-sided)*
Pearson Chi-Square NI	0,633	0,426
Pearson Chi-Square LF	1,208	0,272

Tabel 6: Chi-square test: Nierinsufficiëntie en leverfalen

- **Nationaliteit: donkere huidskleur en sluier**

Literatuur

Uit de studie van Moreno et al. toonde men aan dat Congolese, Marokaanse en Turkse immigranten lagere serum 25(OH) vitamine D-concentraties hebben dan de autochtone bevolking in België. Etnische origine was een onafhankelijke risicofactor voor vitamine D-deficiëntie in Brussel. Turkse migranten lopen het hoogste risico. Het is verrassend dat Turken en Marokanen een hoger risico hebben dan Congolesen. Dit suggereert dat er andere factoren een belangrijke rol spelen naast de huidpigmentatie, zoals de socio-economische status en de UVB-blootstelling aan de huid [1]. Mithal et al. toonden aan dat ook Aziaten een verhoogd risico hebben op vitamine D-deficiëntie indien zij immigreren naar Europa [2].

Retrospectief onderzoek

80,7% van de patiënten zijn Belgen, 19,3% heeft een andere nationaliteit. De grootste allochtone groep komt uit Marokko (zie tabel 7). Aangezien de verschillende allochtone bevolkingsgroepen zeer klein zijn, zou een analyse geen meerwaarde bieden. We deden wel een analyse naar de huidskleur en het dragen van een sluier.

Land	*Aantal*	*Percentage*
België	209	77,7%
Afghanistan	5	1,9%
Afrika	9	2,6%
Armenië	1	0,4%
Bangladesh	2	0,7%
Ecuador	1	0,4%
Hongarije	1	0,4%
Iran	3	1,1%
Italië	1	0,4%
Japan	1	0,4%
Marokko	16	5,9%
Oezbekistan	1	0,4%
Polen	2	0,7%
Rusland	3	1,1%
Tsjetjenië	2	0,7%
Tunesië	2	0,7%
Turkije	2	0,7%
Onbekend	10	3,7%

Tabel 7: Verdeling nationaliteiten

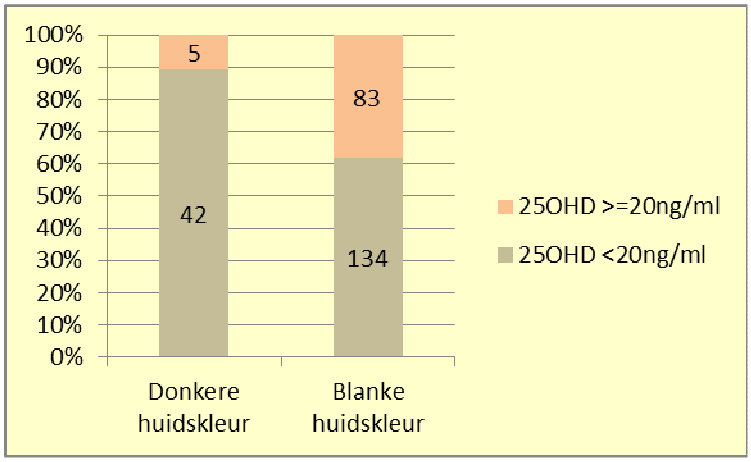
○ Donkere huidskleur

Literatuur

Zwarte mensen hebben dezelfde capaciteit om vitamine D te produceren dan blanke mensen. Bij dezelfde zonblootstelling is de productie echter veel minder efficiënt bij zwarten omdat ze meer huidpigmenten hebben [11]. Afrikanen moeten tenminste 5 tot 10 maal langer blootgesteld worden aan de zon dan blanken om voldoende vitamine D te produceren [8]. Indien migranten met een donker huidskleur zich vestigen in een westers land is hun vitamine D-gehalte niet alleen duidelijk lager ten opzichte van hun blanke tegenhangers, maar ook ten opzichte van de autochtone bevolking in hun land van oorsprong. Dit heeft te maken met de breedtegraad en de hoeveelheid UVB-stralen [3].

Retrospectief onderzoek

17,5% van de patiënten heeft een donker huidskleur, 80,7% heeft een blanke huidskleur en 1,9% is ongekend. 89,3% van de patiënten met een donkere huidskleur heeft vitamine D-deficiëntie en 60,3% van de blanke patiënten (zie figuur 7). Een donkere huidskleur is een significante risicofactor voor vitamine D-deficiëntie in België (zie tabel 8).



Figuur 7: Proportie met vitamine D-deficiëntie bij donkere huidskleur versus blanke huidskleur

Chi-Square Tests	***Value***	***Assymp; Sig (2-sided)***
Pearson Chi-Square Donkere huidskleur	13,253	0,000

Tabel 8: Chi-Square test: Donkere huidskleur

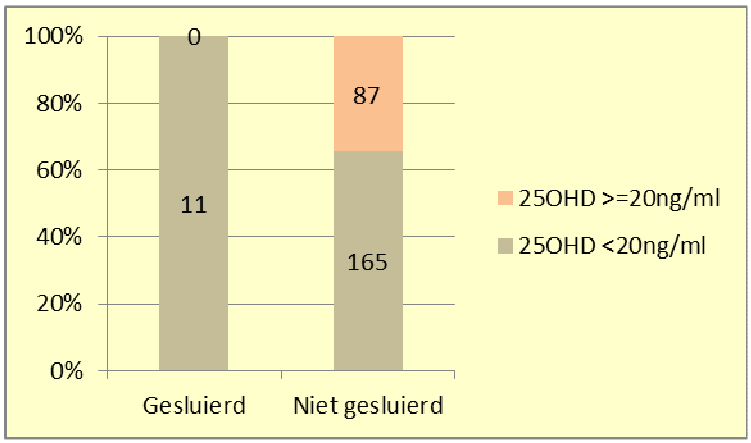
○ Sluier

Literatuur

Meisjes en vrouwen die een sluier dragen hebben doorheen het jaar lagere vitamine D-gehaltes dan hun mannelijke tegenhangers. De sluier doet de fotosynthese van vitamine D3 in de huid dalen. Tijdens de zomermaanden is het effect meer uitgesproken [2].

Retrospectief onderzoek

4,1% van de patiënten draagt een sluier. 93,7% van de patiënten draagt geen sluier. Bij 2,2% van de patiënten hebben we geen zekerheid. 100% van de gesluierde patiënten is vitamine D-deficiënt. 65,5% van de niet gesluierde patiënten is vitamine D-deficiënt (zie figuur 8). Het dragen van een sluier is een significante risicofactor voor vitamine D-deficiëntie (zie tabel 9).



<u>Figuur 8:</u> Proportie mensen met vitamine D-deficiëntie gesluierd versus niet gesluierd

Fisher's Exact Test	***Exact Sig. (2-sided)***	***Exact Sig. (1-sided)***
Fisher's Exact Test	0,018	0,011

<u>Tabel 9:</u> Fisher's Exact Test: Sluier

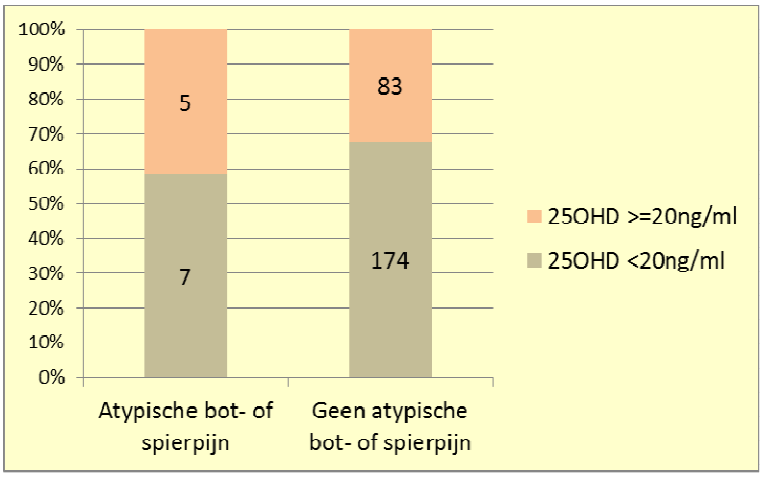
- **Atypische bot- of spierpijnen**

Literatuur

Vitamine D heeft een direct effect op de spieren via de specifieke vitamine D-receptoren in het spierweefsel. Myopathie veroorzaakt door ernstige vitamine D-deficiëntie uit zich in spierzwakte en –pijn. Dit is reversibel eens men vitamine D-supplementen start. [9] Naast spierpijn kan er ook idiopathische een botpijn ontstaan. Rib-, heup-, bekken-, dij- en voetpijn zijn typisch [13]. Botpijn ontstaat vaak door osteomalacie (zie supra).

Retrospectief onderzoek

5,9% van de patiënten heeft atypische bot- of spierpijn, 94,1% heeft geen klachten.
50% van de patiënten met atypische bot- of spierpijn heeft vitamine D-deficiëntie, 68,3% bij de patiënten zonder klachten (zie figuur 9). Atypische bot- of spierpijn is geen significante risicofactor (zie tabel 10).



Figuur 9: Proportie van patiënten met vitamine D-deficiëntie met atypische bot- en spierpijn versus geen bot- en spierpijn

Chi-Square Tests	***Value***	***Assymp; Sig (2-sided)***
Pearson Chi-Square Atypisch	0,457	0,499

Tabel 10: Chi-Square test: Atypische bot- of spierpijn

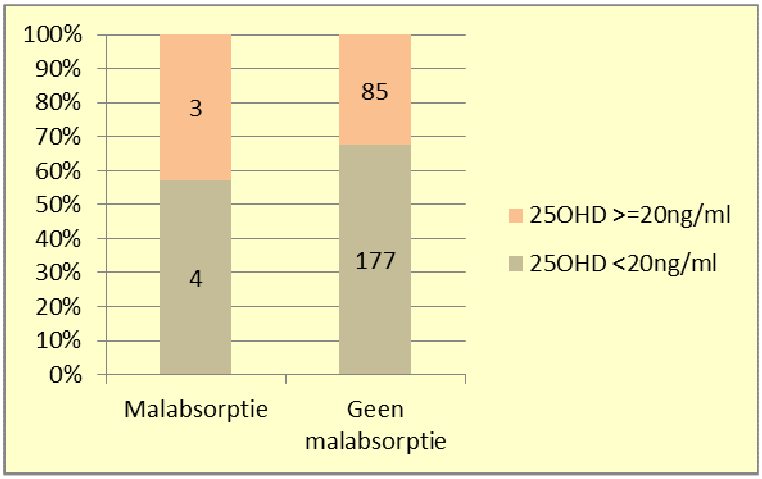
- **Malabsorptie**

Literatuur

Malabsorptie door een gastric bypass, gastric resection of andere oorzaak geeft een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie. Deze aandoeningen leiden tot een verminderde vitamine D-absorptie.[9]

Retrospectief onderzoek

2,6% van de patiënten is gekend met een malabsorptie-syndroom. 57,1% van de patiënten met een malabsorptie-syndroom hebben vitamine D-deficiëntie, 67,7% bij de patiënten zonder (zie figuur 11). Het hebben van een malabsorptie-syndroom is geen significante risicofactor (zie tabel 12).



Figuur 11: Proportie patiënten met vitamine D-deficiëntie met malabsorptie versus geen malabsorptie.

Chi-Square Tests	***Value***	***Assymp; Sig (2-sided)***
Pearson Chi-Square Malabsorptie	0,336	0,562

Tabel 12: Chi-square test: Malabsorptie

❖ Onafhankelijke risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie

Literatuur

Moreno-Reyes et al. deden een multiple logistische regressie waaruit bleek dat etnische origine, het mannelijke geslacht en de winter onafhankelijke risicofactoren waren voor vitamine D-deficiëntie. Een trend voor een verhoogd risico voor vitamine D-deficiëntie werd gevonden voor obesitas [1].

Retrospectief onderzoek

Na analyse blijkt dat een donkere huidskleur en de periode van de herfst tot en met de winter onafhankelijke risicofactoren zijn voor vitamine D-deficiëntie. 70 jaar zijn of ouder is een trend voor een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie (zie tabel 13).

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	**Sig.**	**Exp(B)**
Step 1[a]	*Ouder_dan_70_of_70*	,576	,322	3,206	1	*,073*	*1,779*
	BMI_klasses	,334	,412	,657	1	,418	1,396
	Herfst_Winter	1,373	,314	19,053	1	***,000***	***3,946***
	Vrouw	-,243	,321	,576	1	,448	,784
	Donkere_huidskleur	2,296	,644	12,715	1	***,000***	***9,932***
	Bot_Spier	-,934	,641	2,123	1	,145	,393
	NI_LF	,574	,534	1,155	1	,283	1,775
	Malabsorptie	,438	,941	,217	1	,641	1,550
	Constant	-,260	,331	,617	1	,432	,771

Variables in the Equation

		95% C.I.for EXP(B)	
		Lower	**Upper**
Step 1[a]	*Ouder_dan_70_of_70*	*,947*	*3,341*
	BMI_klasses	,623	3,131
	Herfst_Winter	***2,130***	***7,308***
	Vrouw	,418	1,470
	Donkere_huidskleur	***2,812***	***35,080***
	Bot_Spier	,112	1,380
	NI_LF	,623	5,052
	Malabsorptie	,245	9,807
	Constant		

Tabel 13: Resultaten na een multiple logistische regressie-analyse. De periode herfst tot en met winter en donkere huidskleur waren onafhankelijk risicofactoren. Voor 70 jaar of ouder bestaat er een trend voor een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie.

7. Discussie

Het literatuuronderzoek gaf aanleiding tot heel wat tegenstrijdigheid als gevolg van een gebrek aan standaardisatie. Uit het retrospectief onderzoek bleek dat 67,3% van de patiënten vitamine D-deficiënt was. Significante risicofactoren waren het seizoen (de periode van de herfst tot en met de winter), donkere huidskleur en de sluier. Onafhankelijk significante risicofactoren waren de donkere huidskleur en het seizoen. Er bestaat een trend voor een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie bij patiënten ≥70 jaar.

▪ Literatuuronderzoek

❖ Reflecties

Het literatuuronderzoek leverde veel tegenstrijdige antwoorden. De hoofdoorzaak is volgens ons het gebrek aan standaardisatie. Er bestaat geen gouden standaard voor het bepalen van 25(OH)D in het bloed, waardoor elke studie op zijn manier 25(OH)D heeft bepaald. Dit zorgt ervoor dat de studies niet te vergelijken zijn, tenzij men dezelfde test gebruikte. Dan nog bestaat er een verschil tussen de verschillende laboranten. Verdere uitwerking en standaardisatie van deze testen zijn aangewezen. De 25(OH)D-waarden voor deficiëntie, insufficiëntie en sufficiëntie zijn eveneens niet gestandaardiseerd en is voor elke testmethode verschillend. De levels die hier vooropgesteld zijn, zijn gebaseerd op de invloed van 25(OH)D op het bot. Verder onderzoek is nodig om de optimale levels te bepalen voor andere gesuggereerde gevolgen.

De rol van vitamine D in het botmetabolisme is goed bestudeerd. De andere resultaten lijken veelbelovend, maar zijn voornamelijk gebaseerd op cohorte, case-control, observationele of retrospectieve studies. Deze resultaten kunnen bevestigd worden door een RCT met voldoende power. Enkel het effect van vitamine D-supplementen op vallen en op de bloeddruk is onderzocht met een RCT.

De meeste studies concludeerden dat een 25(OH)D-bepaling enkel een meerwaarde geeft bij patiënten met risicofactoren. De test is te duur voor een universele screening. Na 3 à 4 maanden vitamine D-suppletie bij bewezen vitamine D-deficiënte patiënten lijkt het aangewezen de 25(OH)D waarde opnieuw te bepalen. Er bestaat echter geen richtlijn over de behandeling van vitamine D-deficiëntie. Het opnieuw bepalen van 25(OH)D in dit geval berust volgens ons vooral op het feit dat men vitamine D-supplementen niet wil onder- of overdoseren.

Studies geven overeenstemmende aanbevelingen voor de preventieve aanpak zonder vitamine D-supplementen. Blootstelling van de huid aan de zon kan namelijk nooit aanleiding geven tot intoxicatie en het negatieve effect is goed bestudeerd. Ook voeding met vitamine D is te promoten bij de bevolking. Men kan waarschijnlijk geen overdosis vitamine D innemen via de voeding, aangezien er slechts een kleine hoeveelheid vitamine D in de voeding zit.

Voor de preventieve aanpak of de behandeling met vitamine D-supplementen bestaan er verschillende tegenstrijdige adviezen. Vooral de veiligheid en een efficiënte dosis van vitamine D-supplementen zijn een punt van discussie. Studies zeggen dat de aanbevelingen te voorzichtig zijn. Voorzichtigheid is volgens ons aangewezen, aangezien vitamine D geen onschuldig supplement is, maar bij overdosering een intoxicatie kan veroorzaken met hypercalciëmie tot gevolg. De verschillende adviezen en de verschillende waarden vanaf wanneer intoxicatie zou optreden, wijzen nogmaals op het gebrek aan standaardisatie.

De prijs van 1 vitamine D-bepaling is duur, maar als de bepaling gebeurt bij een patiënt met een verhoogd risico, is er meer kans op het voorkomen van botdemineralisatie. Dit reduceert het risico op fracturen. De gevolgen van een heupfractuur zijn niet alleen duur voor de maatschappij, maar zijn ook zeer schadelijk voor de levenskwaliteit van de patiënt. Het is moeilijk alle kosten in kaart te brengen veroorzaakt door de gevolgen van vitamine D-deficiëntie, aangezien er nog geen evidentie bestaat over alle gevolgen.

❖ Sterktes en zwaktes

Een zwakte is dat de literatuurstudie werd gelimiteerd tot Engelstalige artikels en vrij verkrijgbare of online verkrijgbare artikels via Ugent. Een ander limiet was de tijdsperiode tot 10 jaar terug. Dit kan een sterkte en een zwakte zijn volgens mij. Enerzijds beperk je het onderzoek wat. Anderzijds maken de studies tot 10 jaar terug geen gebruik meer van de oudste testmethodes om 25(OH)D te bepalen. Deze methodes waren inaccuraat en de studies zouden weinig meerwaarde bieden aan deze literatuurstudie.

▪ Retrospectief onderzoek

❖ Reflecties

De prevalentie van vitamine D-deficiëntie ligt 10% hoger in de studie van Moreno-Reyes et al. in Brussel, waarschijnlijk omdat het percentage allochtonen (75%) duidelijker hoger ligt in hun studie dan in deze studie (19,3%). Anderzijds zouden we een groter verschil verwachten, aangezien een donkere huidskleur een significante onafhankelijke risicofactor is voor vitamine D-deficiëntie. Uit beide studies blijkt dat vitamine D-deficiëntie frequent voorkomt en een probleem vormt in België.

Het geslacht blijkt geen risicofactor te zijn na analyse. Ook in de literatuur vinden we tegenstrijdige resultaten.
Uit dit onderzoek blijkt obesitas geen risicofactor te zijn voor vitamine D-deficiëntie. Er was wel een verschil van 10% tussen de obese en niet-obese groep, met een hoger risico voor de obese groep. In de literatuur vond men een trend voor een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie bij obese personen.
De periode van de herfst tot en met de winter is zowel in de literatuur als na analyse een onafhankelijk risicofactor voor vitamine D-deficiënte. Net zoals de donkere huidskleur.
De hogere leeftijd blijkt in de literatuur een belangrijke risicofactor te zijn, maar niet volgens de analyse. Een hogere leeftijd wordt vaak gelinkt aan minder zonblootstelling en

verminderde mogelijkheid tot vitamine D-aanmaak in de huid. De mogelijke oorzaak dat ≥70 jaar geen significante risicofactor is, is misschien het niet stereotiepe karakter van de leeftijdsgroepen in deze studie. Als ouderen echter voldoende buiten komen en de jongere generatie meer binnen werkt of weinig buiten komt of frequenter gebruik maakt van zonnecrème, is de risicofactor leeftijd minder uitgesproken. Er bestond na de multiple logistische regressie analyse wel een trend voor een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie bij mensen van 70 jaar of ouder.
Na analyse blijkt nierinsufficiëntie of leverfalen geen significant verhoogd risico te geven op vitamine D-deficiëntie, terwijl de literatuur wel een verhoogd risico vaststelt. Het aantal cases in deze studie was echter zeer klein. Dit kan het resultaat verklaren. Hetzelfde fenomeen zien we bij het hebben van een malabsorptiesyndroom of atypische bot- of spierpijn.
Over de significantie van de risicofactor 'het dragen van een sluier' bestaat er geen tegenstrijdigheid. Uit de literatuur blijkt een sluier eveneens een onafhankelijke risicofactor te zijn. We konden echter aangezien 100% van de gesluierde vrouwen vitamine D-deficiënt was, deze gegevens niet mee analyseren in de multiple logistische regressie-analyse.

❖ Sterktes en zwaktes

Een zwakte is dat het gaat om een retrospectief onderzoek en we ons enkel kunnen baseren op de gegevens genoteerd in het dossier. Het is daarnaast een studie met een kleine power. Vooral het aantal patiënten met een bepaalde risicofactor waren vaak te klein om een significant resultaat te bekomen.
De sterkte is dat het gaat om een onderzoek in een doorsnee Belgische huisartsenpraktijk.

▪ Andere bedenkingen

Initieel bij het schrijven van het aanmeldingsformulier wou ik een retrospectieve en prospectieve studie doen rond vitamine D-deficiëntie voortbouwend op de masterproef van Dr. Anne-Sophie De Cannière. Het prospectieve gedeelte werd echter afgekeurd door de ethische commissie wegens te duur voor de maatschappij. Daardoor heb ik enkel het retrospectieve gedeelte behouden en ben ik verder ingegaan op de testmogelijkheden in de huisartsenpraktijk en de meerwaarde ervan. Dit is een aanvulling op de masterproef van Dr. De Cannière. Een onderzoek over vitamine D-deficiëntie bij kinderen of adolescenten zou een mogelijke verdere aanvulling kunnen zijn.

8. Besluit

Vitamine D-deficiëntie is een wereldwijd probleem ook in de doorsnee Belgische huisartsenpraktijk. Significante risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie zijn het dragen van een sluier, een donkere huidskleur en het seizoen (de herfst en de winter). De laatste twee zijn eveneens onafhankelijke risicofactoren. Verder onderzoek naar standaardisatie en het opstellen van internationale richtlijnen voor de huisarts zijn noodzakelijk om dit probleem correct aan te pakken.

9. Implementatie in de praktijk

Volgende voorstellen zijn gebaseerd op de resultaten uit deze studie en lijken mij relevant voor deze praktijk en andere doorsnee Belgische huisartsenpraktijken.

- Indien een huisarts *de vitamine D-status* van een patiënt wil *bepalen*, vraagt hij het best 25(OH)D op een serumbuis aan, die binnen de 3 dagen geanalyseerd kan worden in het labo. Het is goedkoper voor de staat indien men de bepaling niet alleen uitvoert maar in het kader van een routineonderzoek. Daarentegen is het wel duurder voor de patiënt.

- *Een 25(OH)D-bepaling is enkel aangewezen* bij risicopatiënten voor vitamine D-deficiëntie. Uit deze studie blijkt dat het zeker gaat om patiënten met een donkere huidskleur of patiënten die een sluier dragen. De periode van de herfst tot en met de winter is eveneens een belangrijke risicofactor. In de literatuur worden daarnaast obesitas, leeftijd: ≥70jaar indien niet geïnstitutionaliseerd en ≥65 jaar indien geïnstitutionaliseerd, chronische nierinsufficiëntie, chronisch leverfalen, atypische bot- en spierpijnen, malabsorptiesyndroom, medicatie zoals anti-epileptica en corticoïden, zwangerschap, borstvoeding, overmatig gebruik van zonnecrème, onvoldoende inname via de voeding en de woonplaats als risicofactoren beschreven. Als arts kan je de voor- en de nadelen van een vitamine D-bepaling bespreken met de patiënten met risicofactoren voor vitamine D-deficiëntie. In samenspraak met de patiënt wordt er ofwel bloed genomen of een empirische behandeling gestart of een afwachtende houding aangenomen.

- Een *veilige preventieve campagne* is de sensibilisering van alle patiënten over het belang van vitamine D. Enerzijds is het belangrijk om frequenter vitamine D-rijke voeding te consumeren zoals zalm, makreel, tonijn, bepaalde margarines en eieren. Anderzijds is gelimiteerde zonblootstelling in alle seizoenen zonder zonnecrème belangrijk voor de vitamine D-aanmaak. Dit betekent dat men minstens de handen en het gezicht moet blootstellen aan de zon gedurende 5 tot 30 minuten 2x/week of 5 tot 15 minuten/dag afhankelijk van de en het seizoen.

- Er bestaat geen evidentie over de optimale *medicamenteuze preventieve aanpak* van vitamine D-deficiëntie. Men kan patiënten ≥65 jaar met weinig zonblootstelling of ≥70 jaar of patiënten met een vermoeden van osteoporose 700 tot 800 IE per dag geven gecombineerd met calcium. Zwangere vrouwen met andere risicofactoren mag men 400 IE per dag voorschrijven. Tijdens de periode van de herfst tot en met de winter kan men volwassen vanaf 18jaar met een gebrek aan voldoende blootstelling aan de zon 400 IE tot 600 IE vitamine D per dag geven.

- *Behandeling vitamine D-deficiëntie*: Indien een huisarts vitamine D-deficiëntie vaststelt, geeft men het best eerst een oplaaddosis gevolgd door een onderhoudsdosis. Bijvoorbeeld 50.000 IE per week gedurende 6 tot 8 weken en daarna 600 tot 800 IE per dag of 7.000 IE per week of 30.000 IE per maand. Een

controle van 25(OH)D na ±3 maanden is aangewezen. Bij insufficiëntie geeft men het best 800 IE/dag.

- Bij *symptomen van hypercalciëmie* bepaalt men eerst de calciumconcentratie. Indien deze gestoord is, vraagt men het 25(OH)D-gehalte aan.

10. Referenties

1) Moreno-Reyes R., Carpentier Y. A., Boelaert M. et al. Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. Eur. J. Nutr. 2009; 48: 31-37.
2) Mithal A., Wahl D. A., Bonjour J.-P. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int 2009; 20: 1807-1820.
3) Renzaho A. M. N., Halliday J. A. et Nowson C. Vitamin D, obesity-related chronic disease among ethnic minorities: A systemic review. Nutrition 2011; 27: 868-879.
4) Vacek J. L., Vang S. R., Good M. et al. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. Am J Cardiol 2012; 109: 359-363.
5) Medical Services Commission. Vitamin D testing protocol. Victoria (BC): British columbia medical services commission. 2010: 6p.
6) Holick M. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1678-88.
7) Folia pharmacotherapeutica Preventief gebruik van vitamine D. Folia pharmacotherapeutica 2007; 34: 10-11.
8) Holick F. The vitamin D epidemic and its health consequences. J. Nutr. 2005; 135: 2739S-2748S.
9) Bischoff-Ferrari H. A., Dawson-Hughes B., Orav E. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2009; 339: b3692.
10) Lyman D. Undiagnosed vitamin D deficiency in the hospitalized patient. Am Fam Physician 2005; 71: 299-304.
11) Dawson-Hughes B. Racial/etnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1763S-6S.
12) Skelly M.M., James P.D., Ryder S.D. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. Journal of hepatology 2001; 35: 195-199.
13) Pearce S. and Cheetman T. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010; 340: 142-147.
14) Hoge gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Nov 2006: 57-58.
15) Freedman D. M., Looker A. C., Chang Shih-Chen, Graubard B. I. Prospective study of serum vitamin D and cander mortality in the united states. J. Natl cancer Inst 2007; 99: 1594-602.
16) Chung M., Lee J., Terasawa T. et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: An updated meta-analysis for the U. S. preventive services task force. Ann Intern Med. 2011; 155: 827-838.
17) Leventis P., Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008; 17: 1617-1621.
18) Llewellyn D. J., Lang I. A., Langa K. M. et al. Vitamin D and risk of conitive decline in elderly persons. Arch Intern Med 2010; 170 (13): 1135-1141.
19) Holick M. F. Vitamin D and sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1548-1554.

20) Chévalier P. Vitamine D voor de preventie van vallen bij ouderen (vervolg). Minerva online 27-05-2010.
21) Chévalier P. De rol van vitamine D in fractuurpreventie. Minerva 2006; 5(2): 26-28.
22) Droste L., Hernandez J., Holmes C. et al. Recommendations for the diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. NGC-guidelines 2009: 7366.
23) Medicatie om breuken door botontkalking te voorkomen: voor te behouden voor patiënten met hoogste risico, KCE 2011.
24) Wielders J.P.M., Wijnberg F. A. Preanalytical stability of 25(OH)-Vitamin D3 in human blood or serum at room temperature: Solid as a rock. Clinical Chemistry 2009; 55 (8): 1584-1595.
25) Holick M. F. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266-81.
26) Hollis B. W. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. Curr Opin Endcrinol Diabetes Obes 2008; 15: 489-494.
27) Hollis B. W. and Horst R. L. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: Where we are and where we are going. J S B M B 2007; 103: 473-476.
28) Hyppönen E., Turner S., Cumberland p. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D measurement in a large population survey with statistical harmonization of assay variation to an international standard. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4615-4622.
29) Heanay R.P. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. Nutrition Reviews 2008; 66 (2): S178–S181.
30) Vitamine D: effect op spierkracht, beweeglijkheid en vallen bij oudere vrouwen. Minerva online 2011-06-28.
31) Holick M. F., Chen T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1080S-6S.
32) Chevalier P. Fractuurpreventie: vitamine D met of zonder calcium. Minerva 2010; 9(7): 76-77.
33) Holick M. F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004; 79: 362-71.
34) Cranney A., Weiler H. A., O'Donnell S. et al. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. Am J Clin Nutr 2008; 88: 513S-9S.
35) Childsa K., Welza T., Samarawickramab A. et al. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. AIDS 2012; 26:253–262.
36) Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D. H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the united-states, 2005-2025. J Bone Miner Res 2007; 22: 465-475.
37) Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. Nutrition reviews 2008; 66: S153-S164.
38) Kennel. K. A., Drake M. T., Hurle D.L. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. Mayo Clin Proc. 2010; 85(8):752-758.
39) Binkley N., Krueger D., Cowill C.S. et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: A call for standardization. J Clin Endocrinal Metab 2004; 89: 3152-3157.
40) Van Rossum H.H., Buijs M.M., Van Den Ouweland J.M.W. et al. Validatie van de iSYS (IDS) 25(hydroxyvitamine D-bepaling en vergelijking met vier andere 25-

hydroxyvitamine D-meetmethoden. Ned Tijdschrift Klin Chem Labgeneesk 2011; 36: 267-269.
41) Scragg R., Wishart J., Stewart A. et al. No effect of ultraviolet radiation on blood pressure and other cardiovascular risk factors. Journal of Hypertension 2011; 29: 1749–1756.
42) Dawson-Hughes B. Treatment of vitamin D deficiency in adults. UpToDate 2012.
43) Pittas A. G., Lau J., Hu F. B. et al. REVIEW: The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2017–2029.

11. Bijlagen

▪ Bijlage 1: Informatieformulier voor de patiënt

❖ Nederlandse versie

UNIVERSITEIT GENT

Antwerpen
01/04/2011

Informatie voor de patiënt

Geachte heer, mevrouw,

In het kader van haar master-na masteropleiding huisartsgeneeskunde doet Dr. Isabel Van Daele, mijn nieuwe collega, een onderzoek naar vitamine D-tekort in de huisartsenpraktijk. Dit onderzoek gebeurt in de periode van april 2011 tot en met september 2011, onder toezicht van de Universiteit Gent.

Voor het onderzoek wil Dr. Isabel Van Daele de vitamine D-bepalingen, die ik de laatste 3 jaar heb aangevraagd, gebruiken. Zij wil nagaan of vitamine D-tekort een probleem is in de huisartsenpraktijk en of dit gekoppeld is aan bepaalde risicofactoren.
Dit met als doel om het praktijkbeleid rond vitamine D-tekort in de huisartsenpraktijk te verbeteren.

Wat is vitamine D?
Het is een vitamine die vooral in de huid wordt gevormd onder invloed van de zon. Daarnaast wordt vitamine D in mindere mate opgenomen uit de voeding. Bijvoorbeeld: vette vis zoals makreel, zalm en tonijn; bepaalde margarines; eierdooiers.

Waar heeft vitamine D een invloed op?
Het heeft een invloed op het bot, de zenuwen, hart en bloedvaten, het risico op bepaalde types kanker, het risico op diabetes.

Ik heb de voorbije drie jaar bij u een Vitamine D-bepaling gedaan. Dr. Isabel Van Daele zou voor haar onderzoek deze vitamine D-waarde willen gebruiken en daarnaast uw dossier raadplegen om bepaalde risicofactoren terug te vinden. Alle gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden en anoniem verwerkt, dit in overeenstemming met de wet op de persoonlijke levenssfeer.

Als u niet wil dat Dr. Isabel Van Daele uw vitamine D-waarde gebruikt of uw dossier raadpleegt voor haar onderzoek, kunt u dit aan mij, Dr. Annemarie Adriaenssens, laten weten via onderstaande invulstrook liefst vóór 01/05/2011.

Uw deelname vindt plaats op vrijwillige basis. Dit wil eveneens zeggen dat u zich op elk moment uit de studie kunt terugtrekken zonder dat dit gevolgen heeft voor uw verdere behandeling en relatie met uw huisarts.

Wij stellen uw medewerking van harte op prijs en alvast bedankt!

Met vriendelijke groeten,
Dr. Annemarie Adriaenssens

Frederik Van Eedenplein 16 bus 4
2050 Antwerpen
03/ 219.68.25

Ik, …….. (naam en voornaam) wil niet dat Dr. I. Van Daele mijn vitamine D-resultaat gebruikt voor haar onderzoek noch dat zij mijn dossier raadpleegt.

Datum + Handtekening

- **Franse versie**

UNIVERSITEIT GENT

Anvers,
Le 01/04/2011

Information aux patients

Madame, monsieur,

Dans le cadre de son master complémentaire en médecine générale, Dr Isabel Van Daele, ma nouvelle consoeur, fait une étude sur les carences en vitamine D au sein du cabinet médical. Cette étude se déroulera du mois d'avril 2011 au mois de septembre 2011, sous la surveillance de l'Université de Gand.

Pour mener à bien cette étude, Dr Isabel Van Daele souhaite utiliser les taux de vitamine D obtenus lors des analyses que j'ai effectuées au cours de ces 3 dernières années. Son objectif est de déterminer si la carence en vitamine D constitue un problème au sein du cabinet et de détecter si certains facteurs de risque y sont associés.
Ceci permettra de mieux aborder le problème des carences en vitamine D dans le cabinet.

Qu'est-ce que la vitamine D ?
La vitamine D est surtout générée au niveau de la peau sous l'influence du soleil. Elle est aussi présente, mais dans une moindre mesure, dans certains aliments (maquereau, saumon, et thon par exemple ; certaines margarines ; jaune d'œuf).

Sur quoi la vitamine D exerce-t-elle une influence ?
La vitamine D influe sur les os, le système nerveux et cardio-vasculaire, le risque de développer certains types de cancer ainsi que le risque de diabète.

J'ai effectué une analyse de votre taux de vitamine D au cours de ces trois dernières années. Dr Isabel Van Daele aimerait pouvoir utiliser cette analyse dans le cadre de son étude et consulter votre dossier pour déterminer la présence de certains facteurs de risque. Toutes ces données seront traitées de façon confidentielle et anonyme, conformément à la loi sur la protection de la vie privée.

Si vous ne souhaitez pas que Dr Isabel Van Daele utilise vos bilans de vitamine D ou consulte votre dossier, merci de me, Dr. Adriaenssens, l'indiquer par le biais du coupon-réponse ci-dessous avant le 01/05/2011.

Vous êtes libre de participer ou non à cette étude. De même, en cas de participation, vous avez à tout moment la possibilité de vous retirer de l'étude sans que ceci n'ait aucune conséquence sur la poursuite de votre traitement ou sur votre relation avec votre médecin.

Votre coopération nous est particulièrement précieuse et nous vous en remercions d'avance!

Sincères salutations
Dr. Adriaenssens

Frederik Van Eedenplein 16 bus 4
2050 Antwerpen
03/ 219.68.25

Je soussigné(e) …… (nom et prénom), ne souhaite pas que Dr. I. Van Daele utilise mes bilans de vitamine D dans le cadre de son étude, ni qu'elle consulte mon dossier.

Date + signature